

**Licht- und elektronenmikroskopische
Untersuchungen über die extra-
und intrazelluläre Flüssigkeitsausbreitung
in der Umgebung experimentell erzeugter,
umschriebener traumatischer Läsionen
des Säugetiergehirns und ihre Bedeutung
für die Begriffsbestimmung des
Hirnödems.**

DIETER STREHLE

1971

Aus dem Pathologischen Institut II der Justinus Liebig
Universität zu Gießen

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen
über die extra- und intrazelluläre Flüssigkeitsaus-
breitung in der Umgebung experimentell erzeugter,
umschriebener traumatischer Läsionen des Säugetier-
gehirns und ihre Bedeutung für die Begriffsbestimmung
des Hirnödems.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin, verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Justinus Liebig - Universität zu

Gießen

vorgelegt von

Dieter Strehle
aus München

Gießen 1971



Dekan: Prof. Dr. Hj. Staudinger

Referent: Prof. Dr. Dr. H. Hager

Korreferent: Prof. Dr. W. Seeger

Herrn Professor Dr. Dr. Hager, Direktor des Pathologischen
Institutes der Justinus Liebig - Universität, Lehrstuhl II,
möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine
beratende Unterstützung danken.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Material und Methode	5
Befunde	
1. Lichtmikroskopie	9
2. Elektronenmikroskopie	12
Diskussion	21
Beziehung zwischen funktionellem EZR und normalem EZR im Elektronenmikroskop	22
morphologisches Substrat der sog. Bluthirnschranke	26
Pathophysiologische Befunde	27
Hirnrinde	29
Hirnmark	31
Triaethylzinnödem	34
Kälteödem	35
Bedeutung der Beobachtungen für die Begriffsbestimmung des Hirnödems	35
Zusammenfassung	38
Literaturverzeichnis	41
Bildteil	59

Einleitung

Seit langem war man sich der Schwierigkeit bewußt, das Wesen einer Volumenzunahme des Zentralnervensystems zu beurteilen, der eine Flüssigkeitszunahme im Gewebe zugrunde liegt. Die klassische Pathologie verstand unter dem Begriff Ödem eine Vermehrung freier, nicht zellulär gebundener Flüssigkeit im Gewebe. Als deutlichste makroskopisch erkennbare Zeichen einer Flüssigkeitsvermehrung im Gehirn wurde eine Zunahme des Organvolumens, ein feuchtes Aussehen, wie eine glänzende Beschaffenheit der Schnittfläche des frischen Gehirns angesehen, ohne daß erhebliche Konsistenzveränderungen feststellbar zu sein brauchten. Schwieriger erwies sich die pathologische Charakterisierung eines Hirnödems. SCHOLZ (1949) wies darauf hin, daß nicht nur die Feststellung einer Erweiterung der perivasculären Räume, sondern das Bestehen einer deutlichen Auflockerung des sogenannten Grundgewebes der Hirnsubstanz zur Annahme einer Flüssigkeitsvermehrung intra vitam im Sinne eines Ödems berechtige. Untersuchungen an Toten nach Flugunfällen zeigten, daß spongiforme Auflockerungen des Grundgewebes nach Traumatisierung des Gehirnes sich recht schnell entwickeln können (PETERS und SELBACH 1943).

Die Lokalisation und Verteilung der vermehrten Flüssigkeit im zentralnervösen Gewebe war jedoch schwer zu erkennen. Daraus ergab sich eine gewisse Unsicherheit in der morphologischen Charakterisierung und Abgrenzung des Ödems in diesem Organ.

Erkenntnisse aus jüngerer Zeit brachten neue Richtlinien für die Beurteilung dieser Problematik. Einem sogenannten funktionellen extrazellulären Raum, der durch physiologische Untersuchungen ermittelt war - hier ergab sich bereits eine Diskrepanz zwischen dem Chloridraum einerseits und Messungen mit S^{35} , C^{14} - Succrose und Thiocyanatraum andererseits - standen Beobachtungen der Strukturverhältnisse gegenüber, die im elektronenmikroskopischen Bild vorzufinden sind. Letztere waren wegen präparatorischer Schwierigkeiten zunächst nicht eindeutig geklärt. Es war auch notwendig, ältere Vorstellungen über das morphologische Substrat der sogenannten Bluthirnschranke (SCHALTENBRAND und BAILEY 1928, SPATZ 1933, NIESSING 1952, CLARA 1957, PAPPENHEIMER 1953, HAGER 1961, 1964) den Verhältnissen des Zentralnervensystems entsprechend zu revidieren. Neuere Ergebnisse der Pathophysiologie über Elektrolytverschiebungen nach Schädeltraumen, wie eine Reihe neuer experimenteller Methoden elektronenmikroskopischer Untersucher - perifokales Rindenödem nach Traumen (GERSCHENFELD, WALD, ZADUNAISKY und de ROBERTIS 1959, HAGER 1964, HOSSMANN, SCHRÖDER und WECHSLER 1965, SCHRÖDER und WECHSLER 1965), RÖNTGENBESTRAHLUNG (HAGER, HIRSCHBERGER und BREIT 1960),

intravenöse Injektionen mit destilliertem Wasser (LUSE und HARRIS 1960, 1961), Halsvenenunterbindung (SHIMODA 1961, ISHII und TANI 1962), Thiophenvergiftung (ULE und KOLKMANN 1962), in der Umgebung von Hirntumoren am menschlichen Gehirn (NIESSING und VOGELL 1960, GRUNER 1962, STRUCK und KÜHN 1963, STRUCK und UMBACH 1964), intrazerebrale Implantation von Silbernitrat (HIRANO, ZIMMERMANN und LEVINE 1965), Triäthylzinnintoxikation (ALEU, KATZMANN und TERRY 1963, REED, WOODBURY und HOLTZER 1964, BAKAY 1965, KATZMANN, ALEU und WILSON 1963), und fokale Kälteeinwirkung (STREICHER, FERRIS, PROKOFF und KLATZO 1964, BAKAY und HAGUE 1964) - deuteten darauf hin, daß sich freies Wasser intra- und extrazellulär befinden könnte. Bisher wurden allerdings Hirnrinde und Marklager in den wenigsten Fällen gleichzeitig und unter gleichen experimentellen Bedingungen untersucht. Eine Korrelation der Befunde, die aus verschiedenartigen Versuchsanordnungen erhoben wurden, scheint erforderlich, um die bestehenden Begriffe zu klären und zueinander in Beziehung zu setzen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte mit Hilfe des Licht- und Elektronenmikroskopes untersucht werden, unter welchen Bedingungen und in welchem Ausmaß eine intra- und extrazelluläre Flüssigkeitsausbreitung in der Umgebung umschriebener, traumatischer Läsionen des Säugetiergehirns nach kurzen Überlebenszeiten möglich ist, und inwieweit dafür präformierte, oder fakultativ entstehende

extrazelluläre Räume verantwortlich zu machen sind. Die Umgebung traumatischer Hirngewebsschädigung eignet sich dafür besonders gut, da verschiedene Grade der Gewebsalteration, von der Nekrose bis zur Reaktion in Randgebieten, nebeneinander beobachtet werden können.

Material und Methode

Für die experimentelle Untersuchung wurden insgesamt 68 Goldhamster (*Mesocricetus aureatus*) verwendet. In der mediodorsalen Großhirnrinde der Tiere wurden in leichter Äthernarkose mit feinen Hackennadeln unschriebene Gewebszerstörungen gesetzt. Die einzelnen Überlebenszeiten betrugen drei, sechs, acht und sechzehn Stunden. Die Fixierung erfolgte bei zehn Tieren jeder Überlebenszeit durch Immersion. Nach Dekapitation wurde das os parietale über der traumatisierten Hemisphäre entfernt. Mit einer entfetteten Rasierklinge wurden kleine Gewebestückchen so entnommen, daß Rinde wie Mark, Nekrose wie peritraumatisches Gewebe für die Untersuchung zur Verfügung standen. Die Präparation dauerte vom Augenblick der Dekapitation bis zum Beginn der Fixation eine bis drei Minuten. Um eine Gehirnfixation durch Perfusion zu ermöglichen, wurde der Thorax vom Abdomen her eröffnet und eine Knopfkanüle, nach Inzision an der Herzspitze, durch die linke Herzkammer in die aorta ascendens eingeführt. Es war darauf zu achten, daß der Knopf der Kanüle proximal vom Abgang des truncus brachiocephalicus zu liegen kam, um eine gleichmäßige Fixation beider Hemisphären zu gewährleisten. Die Kanüle wurde entweder durch eine Aortenligatur oder durch eine Klemme im Bereich der linken Herzkammer festgehalten. Letzteres hat sich als ausreichender Verschluss erwiesen und wurde wegen der kürzeren Präparationsdauer bevorzugt. Da lediglich eine gute Fixation des Gehirnes

Bedeutung hatte, konnte die aorta descendens abgeklemmt werden. Eine Abflußmöglichkeit für die Perfusionslösung war durch Eröffnen des rechten Vorhofes zu schaffen. Innerhalb von 30 - 45 Minuten wurden 150 - 200 ml Fixationslösung mit einer Infusionspumpe der Firma Braun - Melsungen (Unita II B) unter gleichmäßiger Flußgeschwindigkeit perfundiert. Entnahme und Nachfixation erfolgten wie oben beschrieben.

Für die Immersions- wie für die Perfusionsfixierung diente eine eisgekühlte (4°C) Glutaraldehydlösung nach SABATINI (1963), die mit Phosphatpuffer auf ein pH von 7,4 - 7,8 eingestellt war. Die Osmolarität der Lösung (Glutaraldehyd - Phosphatpuffer 6,5%) wurde mit 800 - 900 mOsmol gemessen. Frisch entnommene Gewebestückchen wurden zunächst drei Stunden immersionsfixiert, dann in einer Phosphatpufferlösung (pH 7,6) die durch Zugabe von Saccharose isotonisch gemacht worden war, ausgewaschen. Daran schloß sich eine Nachfixation und Kontrastierung des Gewebes mit Osmiumtetroxyd-Säurelösung an, die nach PALADE (1952) mit Veronalacetatpuffer auf ein pH von 7,2 - 7,4 eingestellt war. In 70% Äthylalkohol wurden die Gewebestückchen auf ihre endgültige Größe zugeschnitten und anschließend in der aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert. Zur Untersuchung geeignete Objektstellen konnten mit einer Stereolupe unter Auflicht festgelegt werden. Die

Gewebelöckchen ließen sich dann in Gelatine kapseln, die zuvor mit gebrauchsfertigem Einbettungsmaterial, Epon 812, gefüllt waren, der Traumazone entsprechend orientieren. Darauf folgte eine stufenweise Polymerisation im Brutschrank. Von den gehärteten Blöcken wurden im Stereomikroskop unter Auflicht Handschnitte angefertigt, an denen zur Untersuchung geeignete Objektstellen im Phasenkontrastmikroskop ausgewählt werden konnten. Dann wurden kleine vierseitige Pyramiden zugeschnitten, deren Spitzen im Bereich der festgelegten Objektstellen lagen. Dünnschnitte die graue bis silberne Interferenzfarben zeigten (nach PEASE 600 - 900 Å dick) wurden an einem L.K.B. - Ultratome hergestellt. Die dazu benötigten Glasmesser konnten an einem L.K.B. - Knife Maker gebrochen werden. Die als Objektträger dienenden Elektrolytkupfernetze wurden mit einem Movitalfilm beschichtet und die damit aufgenommenen Schnitte nach REYNOLDS (1963) mit Bleicitrat nachkontrastiert. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden an einem Zeiss EM 9 durchgeführt und Aufnahmen bei elektronenoptischen Vergrößerungen von 1900 - 18000-fach angefertigt und photographisch dreifach nachvergrößert. Die Strahlenspannung betrug 60 KV und war konstant. Es wurden Objektivaperturblen den aus Platin - Iridium mit einem Bohrungsdurchmesser von 25 µ verwendet.

Für die Erfassung der lichtmikroskopisch sichtbaren Veränderungen wurden 1 - 2 µ dicke Schnitte von dem in Epon eingebetteten

Material an einem Ultramikrotom nach PORTER und BLUM hergestellt. Die erhaltenen Dickschnitte wurden mit Paraphenyldiamin nach ESTABLE - PUIG (1965) gefärbt. Der Brechungsindex von D - 1,515 des verwendeten Einschlußmittels L 15 entsprach weitgehend dem von Epon. Fotografiert wurde an einem Zeiss Photomikroskop mit einem Optovar 1,25 und dem planapochromaten Phasenobjektiv 100/1,3 Öl. Ferner wurden in jeder Versuchsreihe drei mit Glutaraldehyd fixierte Gehirne, deren Läsion teils mit vorher intraperitonealinjiziertem Geigyblau markiert war, in Paraffin eingebettet. An einem Schlittenmikrotom nach JUNG ließen sich ca 8μ dicke Schnitte anfertigen und mit H.E. van GIESON und Masson-Trichrom nach GOLDNER färben.

Als Folge der experimentell gesetzten Verletzung zeigten die Tiere keine klinisch auffälligen Symptome. In den meisten Fällen trat ein extradurales Hämatom auf, das durch Blutungen längs des Stichkanals entstand. Teile dieses Koagulums hafteten an der Dura mater und wurden mit dieser entfernt. Nach Überlebenszeiten von 3 - 16 Stunden war die Einstichstelle am freigelegten Gehirn makroskopisch noch deutlich zu erkennen.

Befunde

1. Lichtmikroskopie

Nach 3 - 16 Stunden lassen sich im Übersichtsbild bei allen Tieren Zonen unterschiedlicher Gewebsreaktion erkennen. Keilförmig erstreckt sich die totale Gewebszerstörung bis in Markgebiete hinein. In dieser Trümmerzone erfolgt die völlige Auflösung des Gewebsverbandes durch unmittelbare mechanische Einwirkung. Es finden sich nur noch zerrissene Gewebeteile und hämorrhagisches Exsudat, strukturiertes Nervengewebe ist hier nicht mehr zu erkennen. Eine spezielle Färbung des Exsudates, die der von ZÜLCH (1943) beobachteten Blaufärbung der einfachen Masson-Trichrommethode entspräche, konnte nach vorliegenden Überlebenszeiten nicht beobachtet werden. In der unmittelbar angrenzenden Zone finden sich zunehmend strukturierte Gewebs-elemente, der Gewebsverband ist jedoch deutlich aufgelockert und zeigt geringe Anfärbbarkeit. Es treten stark gefärbte pyknotische Zellkerne hervor, die teilweise in Vakuolen zu liegen scheinen. Vorwiegend in der Nachbarschaft von Gefäßen liegen noch vereinzelt Erythrocyten (Abb. 1). Die weiße Substanz erscheint kleinwabig aufgelockert. Die Markscheiden färben sich nur schwach an (Abb. 2). Dieser Bezirk der partiellen Nekrose vergrößert sich nach längeren Überlebenszeiten. Zwischen diesem Gewebsbezirk und der ungeschädigten Nachbarschaft liegt die sogenannte peritraumatische Zone. Hier zeigt sich vorallem perivascular, nach längeren Überlebenszeiten auch generalisiert, eine feinporige Auflockerung der sogenannten Grundsubstanz.

In dieser Zone sind vorwiegend intakte Zellkerne zu beobachten. Extravasal liegende Erythrocyten treten nicht auf. Inwieweit Neuroglia und Nervenzellen an den Veränderungen des Grundgewebes beteiligt sind, läßt sich aufgrund der angewandten Färbemethoden und der geringen Auflösung durch das Lichtmikroskop nicht deutlich erkennen. Auch in diesem Gewebebezirk färben sich die Markscheiden verhältnismäßig schwach an. Zwischen den einzelnen markhaltigen Nervenfasern finden sich feinste Spalten und Vacuolen (Abb. 2). Die lichtmikroskopisch erfassbaren Schäden der weißen Substanz heben sich während des untersuchten Zeitraumes, im Vergleich zur Hirnrinde nicht deutlicher ab.

Dünnschnitte von in Epon eingebetteten Präparaten lassen gegenüber dem bereits untersuchten Paraffinmaterial einzelne Gewebelemente klarer erkennen. Die geringere Schnittdicke ($1 - 2\mu$) und eine bessere Strukturhaltung ermöglichen eine höhere optische Auflösung. Es bestätigt sich, daß in der Nekrose eine Auflösung des Gewebsverbandes vorwiegend durch einen Untergang zellulärer Elemente verursacht wird. Die Kontinuität der Zellgrenzmembranen ist gestört, vereinzelt finden sich freiliegende Zellkerne. In peritraumatischen Bereichen der Hirnrinde scheint die feinporige Auflockerung der Grundsubstanz an zelluläre Elemente gebunden zu sein. In großvolumigen, wenig kontrastreichen Zelleibern treten Membranstrukturen, vereinzelt Mitochondrien und Zellkerne hervor. Die relativ geringe Dichte

des Karioplasma der großen ovalen Kerne, sowie ein Zusammenhang mit perivaskulären Gliaelementen, deuten auf den astrocytären Charakter (Abb.3). In der weißen Substanz ist vielfach ein Auseinanderweichen der Markfasern und der Gliazellfortsätze zu erkennen. Dazwischen entstehen Lücken. Einzelne Achsenzyylinder erscheinen gequollen. Ihr Axoplasma zeigt teils eine Vermehrung kleinster Organellen, teils ist es strukturarm (Abb. 4).

2. Elektronenmikroskopie

Die elektronenmikroskopische Untersuchung des traumatisch geschädigten Gewebes ermöglicht es, die lichtmikroskopisch erhobenen Befunde durch Beschreibung der feineren Cytopathologie des Nervengewebes zu erweitern. Nach Perfusionsfixierung stellen sich die Kapillaren häufig prall gefüllt und mit abgeflachtem Endothel dar. Nach Immersionsfixierung weist das Endothel pseudopodienartige Ausstülpungen in Richtung Lumen auf (Abb. 5). Die Kontinuität des Endothels bleibt stets erhalten. Bei hoher Auflösung (Abb. 6) ist zu erkennen, daß sich das Endothel an einigen Stellen einstülpt. Vereinzelt liegen kleine Bläschen im Cytoplasma verstreut. Daneben finden sich größere Vacuolen, deren Inhalt teils hell, teils kontrastreich und nicht strukturiert ist. Die an das Endothel angrenzende Basalmembran erscheint selten etwas aufgelockert; gelegentlich ist sie verbreitert und kann eine dem Endothel vergleichbare Stärke erreichen. Pericapilläre Räume werden nicht beobachtet. Selbst in Zonen, in denen das Neuropil völlig destruiert ist, werden morphologisch intakte Kapillaren gefunden.

An die Basalmembran schließen sich Ausläufer von Astrocyten an; sie bilden eine nahezu geschlossene Hülle um die Kapillaren (Abb. 5). Ihr helles Cytoplasma ist arm an Strukturen. Als Zeichen ihrer Reaktion auf die traumatische Verletzung schwellen sie erheblich an, ihr Cytoplasma verliert an Dichte. Das endoplasmatische Retikulum weitet sich aus, so daß weitleumige Blasen und Lakunen entstehen können. Die Volumenzunahme der

Astrocyten ist nach kurzen Überlebenszeiten in dissoziierten Gewebsbezirken und perivascular am deutlichsten (Abb. 7). Nach längeren Überlebenszeiten ist die Schwellung in der peritraumatischen Zone zwar etwas weniger ausgeprägt, sie greift dort jedoch auf alle sich im Neuropil verzweigenden Astrocyten und Astrocytenausläufer über. Dort kommen sternförmig angeordnete Partikel von hoher Dichte im Cytoplasma gehäuft vor (Abb. 9). Diese Partikel konnten nach Glutaraldehydfixation und Bleikontrastierung auch in nicht veränderten Astrocyten gefunden werden, jedoch nicht in derartiger Anzahl. Sie sind nicht nur perikariell, sondern bis in kleine Ausläufer zu verfolgen. Die Mitochondrien dieser Gliazellen verhalten sich abhängig vom Grad der Gewebsalteration unterschiedlich. In traumanahen Gebieten überwiegen geschwollene Mitochondrien, deren Matrix verschwunden ist. Hin und wieder hebt sich die äußere von der inneren, cristae bildenden Membran ab. In perifokalen Bereichen scheinen sie an Zahl stark vermehrt (Abb. 8). Dort kann es zu einem reaktiven Umbau des Cytoplasma kommen, mit stärkerer Ausbildung schmaler Profile, auch des endoplasmatischen Reticulum und einer Vermehrung der Ribosomen. Gelegentlich können rundliche osmophile Lipidtropfen im Cytoplasma gefunden werden (Abb. 9). Der Zellkern erfährt, in Bereichen mit annähernd erhaltenem Gewebsverband, keine sichtbaren Veränderungen, sein perinukleärer Raum erweitert sich nicht.

Mikrogliazellen konnten, wohl weil die Überlebenszeiten kurz

waren, nur selten gefunden werden. Diese stülpen pseudo-podienartige cytoplasmatische Fortsätze aus, die sich unter Ausweitung der Interzellularfugen zwischen die Bestandteile des umgebenden Neuropils zwängen. Die Zahl der Mitochondrien ist gering. Vereinzelt finden sich im Cytoplasma rundliche bis ovale, membranbegrenzte Körper, deren Inhalt aus homogenen bis feingranulären osmophilen Substanzen besteht. Es handelt sich wohl dabei um sogenannte Lysosomen. Im Gebiet geringer Gewebsreaktion zeigt die Oligodendrogliazelle ihr Normalbild. Nur ein schmaler Cytoplasmasaum umgibt den kleinen dichten Kern. Das Cytoplasma enthält ein gut ausgebildetes endoplasmatisches Reticulum und zahlreiche Ribosomen. Kleine Mitochondrien sind in geringer Zahl vertreten. In Zonen stärkerer Schädigung scheinen sich diese Zellen regressiv zu verändern. Der Kern wirkt dann gelappt, das Cytoplasma verdichtet und geschrumpft. Gelegentlich können extravasal liegende Makrophagen beobachtet werden, die verschiedene Stadien der Phagocytose erkennen lassen. Sie umfließen das aufzunehmende Material mit cytoplasmatischen Pseudopodien und lagern es im Zelleib ab (Abb. 10). Im Bereich von Blutungen werden sogar Bruchstücke von Erythrocyten phagocytiert.

Selbst in weiterer Umgebung der traumatischen Läsion finden sich neben kaum alterierten (Abb. 11) auch vereinzelt geschrumpfte Nervenzellen. In ihren verformten Kernen können sich die Karyoplasmasubstanzen verdichten. Im ebenfalls elektronendichten Grundcytoplasma sind Ribosomen zu erkennen. Das endoplasmatische Reticulum kann sich an einigen Stellen ausweiten. Die Mitochondrien schwellen leicht an. Gelegentlich entsteht der Eindruck, daß auch Dendriten etwas an Volumen zunehmen können. Eine Unter-

scheidung zwischen solchen Dendriten und vergrößerten Astrocytenfortsätzen ist möglich (Abb. 12). Dendriten haben ein etwas dichteres Cytoplasma, ihre Querschnitte sind im allgemeinen abgerundet und zeigen Anschnitte der Neurotubuli. Die erkennbaren Synapsen bleiben selbst bei weitgehender Dissoziation des umgebenden Gewebes aneinander haften (Abb. 13). Astrocytenfortsätze haben eher eine polygonale oder unregelmäßige Form und enthalten häufiger stark kontrastgebende Granula. Markhaltige Nervenfasern reagieren sehr rasch auf eine traumatische Alteration des Gewebes. Auch in peritraumatischen Bereichen finden sich gequollene Axone (Abb. 14 und 15). In ihrem Cytoplasma häufen sich längliche, dünne Mitochondrien, sowie vesiculäre und tubuläre Elemente, unterschiedlich kontrastreichen Inhalts. Einige Mitochondrien verlieren ihre Matrix, andere enthalten optisch leere Bläschen. Manchmal hebt sich ihre äußere Membran ab und bläht sich auf. Fadenartige Gebilde, die ihrer Größe nach normalen Axonfilamenten entsprechen, lagern sich teilweise dichter aneinander. Ferner kommt es zur Ausbildung von dicht gepackten Zisternen, die wohl dem endoplasmatischen Reticulum zuzuordnen sind. In Richtung auf die Nekrose, eine genaue Gebietsabgrenzung läßt sich nicht treffen, finden sich Nervenfasern, deren Axoplasma nur einen Teil des vom Markmantel umschlossenen Raumes einnimmt. In dem verbleibenden Zwischenraum von mäßiger Eigendichte liegen kleine von einer einfachen Membran umschlossene Bläschen, bis zu größeren, dichten osmophilen Körpern, die vielfach durch circular angeordnete Membranen gekennzeichnet sind (Abb. 15 und 16). In der Nekrose wird, soweit noch geschlossene Myelinscheiden vorhanden, nur

noch Reste des Axoplasma mit seinen Organellen zu sehen. Teilweise verklumpen die Axoplasmasubstanzen, sodaß weder Neurofilamente, noch Tubuli zu erkennen sind. Die einzelnen Marklamellen der Scheiden lockern sich von innen, aber auch außen auf (Abb. 16). Die Separierung erfolgt im Gebiet der hellen Zwischenlinien. Das in den Zwischenräumen beobachtete Präcipitat gleicht dem des erweiterten extrazellulären Raumes. Vorwiegend die inneren Lamellen lösen sich in kleine Bläschen auf, die sich an verbleibenden Marklamellen aufreihen (Abb. 17). Hat sich der Markmantel völlig aufgelöst, so legen sich diese Bläschen in Gruppen aneinander. An der markhaltigen Nervenfaser beschriebene Veränderungen wurden bereits nach Überlebenszeiten von 3 Stunden beobachtet.

Im Anschluß an die Beobachtung einzelner Gewebelemente ist die Reaktion des Gewebsverbandes, dessen Zusammenhalt und damit das Verhalten des extrazellulären Raumes nach einer umschriebenen traumatischen Schädigung zu beobachten. In der Zone der Nekrose der GROSSHIRNRINDE ist nur ein Teil der Zellfortsätze von einer ununterbrochenen Oberflächenmembran umgeben. In diesen ist das Grundcytoplasma teils nicht mehr nachweisbar, teilß fädig oder feinflockig präzipitiert. Bemerkenswert ist ein Auseinanderweichen der Oberflächenmembranen benachbarter Bestandteile des Neuropils. Im nicht alterierten Gewebe sind diese so dicht aneinandergefügt, daß nur schmale Fugen von 150 - 200 Å einen extrazellulären Raum zwischen

den einzelnen Elementen bilden. In der Nekrose kommt es nun zu einer verbreiteten Dissoziation. Die nekrotischen Zellfortsätze zerfallen in Segmente und runden sich kugelförmig ab. Sie können allseitig noch von einer geschlossenen Membran umgeben sein. Zwischen diesen finden sich Zellfortsätze, deren Grenzmembranen größtenteils nicht mehr nachweisbar sind. Dieser Zelluntergang läßt einen in der physiologischen Rindenstruktur nicht präformierten extrazellulären Raum entstehen. So schwimmen Reste verschiedenartiger Zellorganellen extravasale Erythrocyten und Leukocyten in einer verhältnismäßig kontrastreichen extrazellulären Flüssigkeit. Vergleicht man die Dichte dieses See's mit der eines Gefäßinhaltes, so ist sie nur um wenig geringer (Abb. 18). Der Übergang von Nekrose zur peritraumatischen Zone ist fließend. Ein großer Teil der einzelnen Gewebselemente weist Veränderungen, wie Schwellung oder Schrumpfung auf. Die Begrenzungsmembranen sind nahezu vollständig erhalten. Es fällt jedoch auf, daß der Interzellularspalt zwar nicht überall und gleichmäßig verbreitert ist, aber daß immer wieder Zellgrenzmembranen auseinanderweichen. Dies zeigt sich vorwiegend dort, wo der Durchmesser der abgerundeten Zellfortsätze sehr klein ist. Das Bild des entstandenen Zwischenraumes ist mit unregelmäßigen sternförmigen Figuren vergleichbar, die wiederum untereinander verbunden sind. Sind zwei Zellen so angeschnitten, daß ihre Grenzmembranen über eine längere Strecke nebeneinander zu liegen kommen, so werden sie nicht auseinandergedrängt. Am Beginn oder am Ende des gemeinsamen Verlaufs können sie wieder

auseinandertreten. Auch hier findet sich in diesem extrazellulären Raum, zwischen den einzelnen Gewebsbestandteilen ein feines Präzipitat, das jedoch weniger kontrastreich erscheint als in nekrotischen Gebieten (Abb. 19). Im Bereich der peritraumatischen Gewebsreaktionen läßt die Hirnrinde eine ausschließlich intrazelluläre Schwellung erkennen. Die Geschlossenheit des Gewebsverbandes ist erhalten. Die einzelnen Komponenten des Neuropils sind umgeben von einem allseits kommunizierenden Raum von 150 A Weite. Jedoch zeigen Astrocyten und ihre Fortsätze eine deutliche Volumenzunahme, die perivascular beginnt und sich dort auch am stärksten ausbildet. Das schon normalerweise recht helle Cytoplasma läßt kaum noch eine Eigendichte erkennen (Abb. 5, 7, 20).

Das morphologische Bild des extrazellulären Raumes mit seinem Inhalt, bedingt durch die traumatische Läsion, differiert im HIRNMARK erheblich von dem der Hirnrinde. Eine Betrachtung der Normalverhältnisse im Hirnmark läßt bereits eine unterschiedliche Reaktion auf eine Schädigung erwarten. So ist der interzelluläre Raum des Markes (ca. 500 A) normalerweise um etwa das Doppelte weiter als der der Hirnrinde (150 - 200 A). Anschnitte markhaltiger Nervenfasern machen deutlich, daß die diesem Gewebsselement eigene zylindrische Form bereits im nicht alterierten Gewebsverband zwickelförmige Zwischenräume verursacht und jener somit aufgelockerter erscheint. Für eine Volumenzunahme in diesem Zwischenraum finden sich daher bei

weitgehender Erhaltung der Struktur im Hirnmark günstigere Voraussetzungen. Veränderungen, die die zentralen Nervenfasern wie deren Markmäntel in von Flüssigkeit durchtränkten Nekrosebereichen erleiden, wurden an anderer Stelle beschrieben. Quellung der Achsenzyylinder und Markmantelseparierung stehen im Vordergrund (Abb. 17, 21). Daneben finden sich mehr oder weniger erhaltene, geschwollene Astrocytenfortsätze und vereinzelt geschrumpfte Oligodendrocyten. Eine Abgrenzung einer nach dem lichtoptischen Bild beschriebenen partiellen Nekrose von einer peritraumatischen Zone läßt sich im Marklager nicht klar treffen. Dies dürfte auch für einen Vergleich der extrazellulären Verhältnisse in Hirnrinde und Mark nicht entscheidend sein, da sich deren Reaktionen auf eine mechanische Verletzung in traumanahen Gebieten von der der Rinde vorwiegend durch eine deutlichere extrazelluläre Flüssigkeitszunahme in Hirnmark unterscheiden. Von Bedeutung sind jedoch Beobachtungen im Bereich der peritraumatischen Gewebsreaktion (Abb. 22, 23 und 24). Hier finden sich im Marklager intakte Zellverhältnisse; intrazelluläre Membranstrukturen und Zellgrenzen sind erhalten. Einzelne Achsenzyylinder erscheinen geringgradig gequollen, jedoch ohne daß eine deutliche Separierung der Markmäntel, die in der partiellen Nekrose noch erkennbar ist, hätte beobachtet werden können. Häufig jedoch weichen Markfasern und Gliafortsätze auseinander. Die dadurch entstehenden zwickelförmigen, teilweise recht ausgedehnten Zwischenräume enthalten ein elektronendichtes, feinflockiges Präzipitat. Im Gegensatz zu

peritraumatischen Bereichen der Hirnrinde findet sich hier eine deutliche Ausweitung des extrazellulären Raumes bei weitestgehender Intaktheit der Zellstrukturen.

Diskussion

Die beschriebenen Befunde zeigen Volumenvergrößerungen, beziehungsweise Schwellungen von verschiedenen Kompartementen des Gewebes. Um ihren Charakter und ihre Bedeutung kennzeichnen zu können, erscheint es notwendig, das Problem der Raumverhältnisse im Zentralnervensystem unter den Gesichtspunkten neuerer morphologischer und pathophysiologischer Forschungsergebnisse kritisch zu betrachten. Lange Zeit konnte die Morphologie keine definitive Aussage über die Ausdehnung des extrazellulären bzw. zwischenzelligen Raumes im Zentralnervensystem machen. NISSL stellte 1903 fest, daß die grauen Gebiete nicht nur aus markhaltigen Nervenfasern, aus Nervenzellen, aus nicht nervösen Zellen, aus Gliafasern und aus Blutgefäßen, sondern außerdem aus einer eigenartigen Zwischensubstanz besteht, die sich zwischen den genannten Bauelementen ausbreitet und sich von den Zellen unterscheidet. In dieser Zwischensubstanz, von ihm "nervöses Grau" genannt, sah er einen spezifisch nervösen Anteil des Zentralnervensystems, welcher Einrichtungen zur lokalisierten Leitung besitzen und damit nervöse Leistungen verschiedener Art verwirklichen sollte. Über die Struktur dieser hypothetischen Grundsubstanz mit eigentümlicher physiologischer Leistung konnte NISSL keine Aussage machen. Es standen damals lediglich Methoden zur Färbung markhaltiger Nervenfasern zur Verfügung. Auch die Verfahren zur Darstellung der Gliazellen und ihrer protoplasmatischen Fortsätze waren noch unvollkommen. Erst mit Hilfe des Elektronenmikroskops

konnten Aufschlüsse über die Struktur dieser sogenannten zwischenzelligen Organisation gewonnen werden (NIESSING und VOGELL 1957, HORSTMANN 1957, HAGER 1959, HORSTMANN und MEVES 1959). In der Großhirnrinde lassen höhere Auflösungen erkennen, daß die Räume zwischen den Nervenzellkörpern und den Gefäßen von feinen Zellfortsätzen ausgefüllt sind, die sich lückenlos aneinanderfügen. Dabei halten die Oberflächenmembranen benachbarter Elemente einen weitgehend konstanten Abstand von 150 - 200 Å ein. Diese Fugen würden demnach einen allseitig kommunizierenden extrazellulären Raum bilden. Sein Volumen scheint im Vergleich zum neuronalen und gliösen Raum gering. Messungen, die HORSTMANN und MEVES (1959) an elektronenmikroskopischen Aufnahmen des osmiumtetroxydfixierten Wirbeltiergehirns durchgeführt haben, ergaben, daß der extrazelluläre Raum im Mittel 5% des Gesamtvolumens nicht überschreiten dürfte. Im Marklager sind die myelinisierten Nervenfasern und die anderen Zellfortsätze weniger verzahnt und verfilzt, als in der Großhirnrinde. Hier beträgt der Abstand der Oberflächenmembranen 300 - 500 Å.

Um den funktionellen extrazellulären Raum im Gehirn zu ermitteln, wurde eine Reihe von Methoden angewandt. Die Bestimmungen des Chloridraumes (TOWER 1958) wiesen auf einen funktionellen extrazellulären Raum von 25 - 30% hin. Dagegen ergaben Messungen mit radioaktivem Sulfat (WOODBURY 1958), Thiocyanat (STREICHER 1961) und C^{14} - Succrose (REED und WOODBURY 1960) wesentlich geringere Werte, als die Bestimmung

des Chloridraumes; die Ergebnisse bewegten sich zwischen 4 und 15%. Die Diskrepanz der physiologischen Ergebnisse war Anregung für weitere morphologische Untersuchungen. Als einer der ersten hat ROBERTSON (1957) an permanganatfixiertem Material gezeigt, daß die Zellmembranen einzelner Komponenten des Neuropils Membrankomplexe bilden, die wegen einer konstanten Dichteverteilung dreischichtig erscheinen. Diese Dreischichtung hat er im Sinne einer bestimmten molekularen Organisation gedeutet (ROBERTSON 1959, 1960 und 1962), für die sich die Bezeichnung "unit membrane" eingebürgert hat. Auch KARLSSON und SCHULTZ (1964, 1965) haben nach Perfusionsfixierung des Zentralnervensystems mit Glutaraldehydlösung von niedriger Konzentration (2,5%, pH 7,4) wesentlich engere Beziehungen der Zellmembranen gesehen, als sie nach Osmiumfixierung zu sehen sind. Neben dreischichtigen konnten sie häufig fünfschichtige Membrankomplexe beobachten. Dies interpretierten sie jedoch im Sinne von Sjöstrands Theorie (1953, 1956), der ursprünglich zu der Deutung neigte, daß die helle Zone zwischen gepaarten Membranen durch kompakte Lipoidschichten aufgebaut wird. Nach der neueren morphologischen Membrantheorie dieses Autors (SJÖSTRAND 1960) soll eine einzige Oberflächenmembran eine Gesamtdicke von annähernd 125 Å haben. Alle Membranen im Zentralnervensystem wären weitgehend fusioniert und nahezu kein extrazellulärer Raum vorhanden. Doch kann die Struktur der fusionierten oder separierten Oberflächenmembranen überzeugender interpretiert werden, wenn man das erwähnte "unit membrane" Konzept von ROBERTSON zugrunde legt. Zu der vorliegenden Untersuchung wurden wesentlich höhere

Konzentrationen der Glutaraldehydlösung (6,5%, pH 7,4 - 7,8) zur Immersions- und Perfusionsfixierung verwendet. Auch damit konnte eine ausgezeichnete Gewebserhaltung erreicht werden. Es finden sich zwar an hochauflösenden Aufnahmen Variationen des Abstandes der Oberflächenmembranen der Zellen, wie auch Fusionen von Membranen im Sinne einer Zonula occludens, doch lassen sich großteils extrazelluläre Fugen beobachten, deren Weite größer als 100 Å ist. Von besonderer Bedeutung ist es, daß es BRIGHTMAN (1965) gelang, den Transport von Ferritinmicellen aus dem Liquorraum und in den Interzellularfugen zu beweisen, und damit die intravitale Existenz des Extrazellularraumes.

Van HARREVELD ist der Überzeugung, daß die Behandlung des Gewebes während der Fixierung stets eine schnelle Verlagerung von Elektrolyten und Wasser vom extrazellulären in den intrazellulären Raum nach sich zieht. Er wertet die hohe Konzentration von extrazellulären Elektrolyten im Zentralnervensystem und den niedrigen spezifischen Widerstand des Hirngewebes als indirekten Hinweis für einen großen extrazellulären Raum (Van HARREVELD 1957, van HARREVELD und OCHS 1956). Als weitere Stütze dieser Auffassung wurde die Widerstandserhöhung angesehen, die nach Ischämie des Gehirnes (Van HARREVELD und OCHS 1956) und nach Asphyxierung des Organs (SCHADE 1963) beobachtet wurde. Auf Grund der Widerstandsmessungen wurde ein freies extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen von annähernd 30% des Gesamtvolumens des Cortex angenommen. Die von van HARREVELD zugrundegelegten Gleichungen haben HORSTMANN und MEVES (1959) kritisch diskutiert. Um ihre

Annahme zu stützen haben van HARREVELD und CROWELL (1964) neuerdings die Substitutionsfixierung am tiefgefrorenen Nervengewebe herangezogen. Im Gewebe, das 30 Sekunden nach Stillstand der Zirkulation eingefroren war, ließ sich zwischen den Komponenten des Neuropils ein extrazellulärer Raum von 25% beobachten. Gewebe das nach vorausgehender achteinütiger Asphyxierung der Tiere in gleicher Weise behandelt wurde, zeigte den extrazellulären Raum, den eine Immersions- und Perfusionsfixierung mit Glutaraldehyd gewöhnlich zeigt. Demnach würde eine terminale bzw. präparativ bedingte Verlagerung von Elektrolyten und Wasser aus dem extrazellulären Raum in das intrazelluläre Kompartement stattfinden.

So stehen die Ergebnisse des funktionellen Chloridraumes und die Beobachtungen von van HARREVELD einerseits, den Untersuchungen mit S^{35} - Sulfat, Thiocyanat, C^{14} - Succrose und morphologischen Beobachtungen nach Glutaraldehydfixierung andererseits gegenüber. Untersuchungen von KOCH, RANKE und NEWMAN (1962) über Ionenverhältnisse in Gewebsgebieten, in denen eine astrocytäre Proliferation im Rahmen einer trans-neuralen Atrophie zustandegekommen war, brachten zusätzliche Anhaltspunkte, daß das relativ große Volumen des Chloridraumes im Zentralnervensystem hauptsächlich durch den Gliaraum neben dem verhältnismäßig kleineren extrazellulären Raum repräsentiert wird. WOODBURY (1958) hatte bereits diese Vermutung geäußert. HAGER (1968) ist überzeugt, daß der Astroglia-raum auch für den niederen Widerstandswert des corticalen Ge-

webes, den van HARREVELD und OCHS (1956) festgestellt haben, verantwortlich gemacht werden kann.

Aus Experimenten von EHRLICH (1885) und GOLDMANN (1913) wurde erstmals auf grundsätzliche Besonderheiten des Stoffaustausches zwischen Blutstrombahn und zentralnervösem Gewebe im Vergleich zu anderen Organen geschlossen. Die bisherige Konzeption der sogenannten Bluthirnschranke, wie sie gedeutet wurde von SCHALTENBRAND und BAILEY (1928), SPATZ (1933), NIESSING (1952), CLARA (1957), PAPPENHEIMER (1953), HAGER (1961, 1964, Cytopempsis) beruhte auf der Annahme falscher Voraussetzungen über die Ausdehnung des funktionellen extrazellulären Raumes im Gehirn. Aufgrund ihrer elektronenoptischen Eindrücke wiesen MAYNARD, SCHULZ und PEASE (1957) EDSTRÖM (1958) und EDSTRÖM und STEINWALL (1961) bereits darauf hin. Als wesentliches morphologisches Substrat für die besonderen Permeabilitätsverhältnisse im Gehirn ist anzusehen, daß die Kapillaren nicht von perivaskulären Räumen umgehen werden (HAGER 1961, 1964). Verengen sich die Gefäßkanäle auf Kapillarweite, so verschmelzen die innere und äußere Basalmembran unter Obliteration des perivaskulären Raumes. Die Kapillarwand ist von keinem Raum mehr umgeben, der die freie Diffusion von Stoffen gestattet. An sie grenzt unmittelbar eine fast lückenlose Scheide, bestehend aus Oberflächenmembranen der Astrocyten sowie deren intrazellulären Stofftransport- und Verteilungsmechanismen.

Auf diese Anordnung dürfte es zurückzuführen sein, daß das Permeabilitätsverhalten lipoidunlöslicher Stoffe im Gehirn eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem der Zellmembranen zeigt. Der astrocytäre Zellraum scheint zwischen Blutstrombahn und Neuronen als Verteiler und Regler für den Transport von Flüssigkeit, der Elektrolyte und sonstiger Metabolite eingeschaltet zu sein. Einen Hinweis auf diese Funktion gaben auch elektronenmikroskopische, enzymtopochemische Untersuchungen von TORACK und BARNETT (1964).

Auch pathophysiologische Untersuchungen der Elektrolytverhältnisse im Zentralnervensystem nach experimentellen traumatischen Läsionen helfen dem Problem des funktionellen extrazellulären Raumes näher zu kommen. HOFFMANN und REULEN (1963), REULEN (1961), REULEN, HOFFMANN und BÄTHMANN (1964), BRENDEN und REULEN (1967) konnten durch traumatische Alteration der geschlossen bleibenden Schädelkapsel eine Schwellung des Gehirns erzeugen. Sie fanden einen Anstieg des Wasser- und Natriumgehaltes bei Abnahme des Kaliumgehaltes. Sie schlossen daher auf eine funktionelle Beziehung zwischen der Natrium- und der Wasservermehrung im geschwollenen Gehirn. Natrium würde sich im Astrogliaraum ansammeln, dem dann aus osmotischen Gründen das Wasser nachfolgt. Die relative Verteilung von Elektrolyten in den zellulären und extrazellulären Räumen war zunächst nicht genau bekannt. Auch zeigten ja Widerstands-

messungen, daß ein beträchtlicher Anteil der Elektrolyte entweder im relativ großen extrazellulären Raum oder in den Gliazellen lokalisiert sein dürfte. So enthält die graue Substanz auf 100 g Frischgewicht etwa 150 mg Natrium. Ein so hoher Natriumgehalt wäre in einem extrazellulären Raum von 5%, wie HOSSMANN betont hat, nicht denkbar. Es wird daher angenommen, daß schon physiologischerweise ein erheblicher Teil der Natrium- und Chloridionen im astro-cytären Kompartement lokalisiert ist. (KATZMANN et al 1961, 1963), und damit der Astrocytenmembran schon normalerweise eine erhöhte Permeabilität für diese Ionen zukommt. REULEN nimmt nun einen Gliaraum von etwa 40% und einen neuronalen Raum von etwa 32% des Gesamtvolumens an. Bei der Schwellung des Hirngewebes steigt dann das Gliavolumen um 6 - 10% an. Dabei nimmt die Natriumkonzentration im Gliaraum von 71 auf 76 mVal/Liter zu, während die Kaliumkonzentration von 137 auf 117 mVal/Liter abfällt. Die Elektrolytwerte im neuronalen Raum sollen sich dabei nicht ändern. Die Beeinträchtigung der Zellfunktion, die auf einer energetischen Insuffizienz beruht, dürfte dazu führen, daß der Transport von Natrium nach außen bzw. von Kalium nach innen entgegen dem elektrochemischen Potential gestört ist. Der erhöhte intrazelluläre Natrium-Kaliumquotient weist nach diesen Vorstellungen auf eine Störung des Kationenmechanismus (KATZMANN, ALEU und WILSON 1963). Bei größerer Schädigung der Zellmembran würde schließlich die Gewebsflüssigkeit eine dem Plasma vergleichbare Elektrolytkonzentration erreichen. Die Ödemflüssigkeit

besitzt jedoch nach REULEN eine Natriumkonzentration von 45 - 75 mVal/Liter. So beschreibt die Pathophysiologie eine Natrium und Wasservermehrung im intrazellulären Kompartement, den Astrocyten, als Kriterium eines Ödems in der Hirnrinde.

Im Licht- und Phasenmikroskop zum Teil gefärbter Präparate ist in der peritraumatischen Zone eine hinsichtlich Ausdehnung und Ausprägung einer Flüssigkeitsvermehrung vorwiegend spongiöse Auflockerung des Gewebes zu erkennen. Eine solche Gewebsveränderung wurde seit längerer Zeit als einzig zuverlässiges Kriterium für die histologische Charakterisierung des Hirnödems angesehen (H. JAKOB 1940, SCHOLZ 1949, K.J. ZÜLCH 1943, 1953). Die elektronenmikroskopische Untersuchung des spongiös aufgelockerten Rinden- und Markgewebes, nach experimentell erzeugter traumatischer Läsion, ließ zunächst Unterschiede vorwiegend quantitativer Art erwarten. In Nekrosebereichen kann es unter vorliegenden Versuchsbedingungen auch in der Hirnrinde zu einer Vergrößerung des extrazellulären Raumes kommen. Die verbreitete Dissoziation des Rindengewebes ist hier jedoch vorwiegend auf einen Zelluntergang, eine partielle Nekrose vorwiegend neuronaler Elemente, zurückzuführen. So entsteht ein, in der physiologischen Rindenstruktur nicht präformierter extrazellulärer Raum. Überraschend ist die unterschiedliche Ausprägung der Ver-

Änderungen in peritraumatischen Rinden- und Markbezirken. Dabei soll unter der peritraumatischen Zone der Gewebereich verstanden werden, in dem zwar eine Zellreaktion auf eine Alteration hin erfolgt, aber keine grobmechanisch bedingten Veränderungen des Gewebeaufbaus vorliegen. In diesem so definierten Bereich konnten in der Hirnrinde keine wesentliche Erweiterung des Interzellularflughensystems und damit keine extrazelluläre Flüssigkeitsansammlung, sowie keine ausgeprägte Dissoziation des Neuropil beobachtet werden. Dabei brauchen weder Nervenzellen noch Oligodendrogliazellen eine ausgeprägte cytoplasmatische Schwellung oder eine sonstige tiefgreifende Veränderung zu zeigen. Die Änderung des Permeabilitätsverhaltens der Membran stört die Astrocyten in ihrer Funktion, den Flüssigkeits- und Stoffaustausch des Hirngewebes zu regeln. In diesem Sinn sind auch Ergebnisse zu werten, die unter anderen experimentellen Bedingungen erhoben wurden: Untersuchungen eines perifokalen Rindenödems nach Traumen von GERSCHENFELD, WALD, ZADUNAISKY und de ROBERTIS (1959), HAGER (1964), HOSSMANN, SCHRÖDER und WECHSLER (1965), SCHRÖDER und WECHSLER (1965), nach Kälteschädigung, TORACK, TERRY und ZIMMERMANN (1959), nach Röntgenbestrahlung HAGER, HIRSCHBERGER und BREIT (1960), nach i.v. Injektionen mit destilliertem Wasser LUSE und HARRIS (1960, 1961), nach Halsvenenunterbindung ISHII und TANI (1962), nach Tiophenvergiftung der Ratte ULE und KOLKMANN (1962), Befunde am menschlichen bioptischen Material, in der Umgebung von Hirntumoren NIESSING und VOGELL (1960), GRUNER (1962), STRUCK und KÜHN (1963), STRUCK und UMBACH (1964).

Die als Ausdruck einer Schwellung gedeutete Volumenzunahme der Astrocyten tritt bereits nach kurzer Zeit auf. Eine häufig beobachtete Ausweitung des endoplasmatischen Reticulums, in Form membranbegrenzter Vacuolen, wird von HAGER (1968), WRIGHT (1969) als Folge der Hydratation und des Überschusses der Kationen im Astrocytenplasma gedeutet. Auf diesem Wege sollten Natrium und Wasser wieder aus dem Protoplasma bereich eliminiert werden. Eine Vermehrung des Mitochondrienbestandes dürfte auf eine stärkere metabolische Aktivität reaktiver Astrocyten hinweisen, die CLOMANT (1965) histochemisch nachweisen konnte. Bereits drei Stunden nach Alteration des Gewebes in perikapilären, geschwollenen Astrocyten auftretende Körnchen, die eine starke Affinität zu Blei zeigen, konnten als partikuläres Glyogen identifiziert werden (HAGER 1964, WRIGHT 1969).

Die erhobenen Befunde weisen darauf hin, daß das Verhalten der weißen Substanz von dem der grauen abweicht. Häufig ist im elektronenmikroskopischen Bild selbst in peritraumatischen Bereichen ein Auseinanderweichen der Markfasern und Gliazellfortsätze zu erkennen, ausgehend von zwickelförmigen Räumen, die bereits im nicht alterierten Gewebe zwischen den zylindrischen markhaltigen Nervenfasern beobachtet werden. In den erweiterten Lücken finden sich feinflockig präzipitierte Substanzen, bei denen es sich um Proteine handeln dürfte.

Beobachtungen von RAIMONDI, EVANS und MULLIAN (1962), GONATAS, ZIMMERMANN und LEVINE (1963), BEN SHMUEL (1964), SCHRÖDER und WECHSLER 1965, LEE und BAKAY (1966), deuten ebenso darauf hin, daß sich aufgrund der andersartigen Gewebstextur des Marklagers die dreieckförmige Erweiterung der zwischenzelligen Räume auf die angrenzenden Abschnitte des Fugensystems ausdehnt. Der extrazelluläre Spalt kann dadurch gegenüber seiner normalen Breite, im Hirnmark 300 - 500 Å, selbst in Gebieten vermutlich reversibler Gewebsreaktion, um das 10 - 50-fache erweitert werden. HERZOG, LEVY und SCHEINBERG (1965) fanden bei einem perifokalen Hirnödem in der Umgebung intracerebraler Tumoren in der weißen Substanz eine stärkere und vorwiegend extrazelluläre Flüssigkeitsvermehrung in Verbindung mit einer erheblichen Veränderung des Natrium-Kaliumquotienten. Auch der Sulfatraum war im Marklager stark erhöht (KLATZO, MIQUEL, OTENASEK 1962). Letztere benützten mit Fluorescein markierte Serumproteine, um im Marklager die perifokale Ausbreitung der Ödemflüssigkeit die allerdings mehr Exsudatcharakter besessen hat, zu demonstrieren. Als Ursache für das abweichende Verhalten des Marklagers wurden unterschiedliche Adhäsionskräfte der Membranen in der grauen und weißen Substanz angenommen (SCHRÖDER und WECHSLER, 1965). Eine entscheidende Rolle spielt sicher, daß die Gewebsbestandteile in der weißen Substanz weniger verzahnt und verfilzt sind und so die Entfaltung eines potentiellen extrazellulären Raumes begünstigen. Untersuchungen über einen bezüglich seiner Ausdehnung unterschiedlichen astrocytären Gliaraum in Hirnrinde und Marklager liegen nicht vor. Es wäre jedoch denkbar, daß den

Astrocyten im Marklager für den Flüssigkeits- und Elektrolytstoffwechsel keine derartige Bedeutung zukommt wie in der Hirnrinde. In Gebieten ausgeprägter extrazellulärer Flüssigkeitsvermehrung finden sich gehäuft Myelinscheiden, in denen entweder kein Axoplasma mehr oder nur Bruchstücke nachzuweisen sind. Die innerste Lamellenlage löst sich unter Bildung sich aneinanderreihender Bläschen auf. Eine vergleichbare Aggregation von zirkulären und ovalen Profilen, die bei gleichförmigem Durchmesser dicht gepackt sind, fanden THOMAS und SHELDON (1964) im Cytoplasma der Schwann'schen Zellen peripherer Nervenfasern im Stadium des Faserzerfalls bei der sekundären Waller'schen Degeneration. Bei höherer Auflösung läßt sich erkennen, daß die Auflockerung auch der übrigen Lamellen im Bereich der sogenannten Zwischenlinien der Markmantelfeinstruktur abläuft. Es gelang PETERS (1960), MATURANA (1960), BUNGE, BUNGE und PAPPAS (1962) zu zeigen, daß die an der Markbildung der zentralen Nervenfasern beteiligten Gliafortsätze durchweg den Oligodendrocyten zugehören. Die Oberflächenmembranen dieser Gliazellfortsätze schließen sich unter weitgehender Extrusion des Cytoplasmas zusammen und gehen ohne Unterbrechung in die äußerste Lamellenlage des Markmantels über. So entsteht durch den Kontakt der cytoplasmaseitigen Oberflächen der Membranen eine dichte Linie und durch Vereinigung der äußeren Membranoberflächen des Gliazellfortsatzes die sogenannte Zwischenlinie ("intraparallel line"). Das Auseinanderweichen der einzelnen Marklamellen im Bereich dieser Zwischenlinien deutet somit auf eine Ausweitung eines im Rahmen der Markscheidenentwicklung obliterierten extrazellulären Raumes, der dann als fakultativer

extrazellulärer Raum angesprochen werden kann. Auch HIRANO, ZIMMERMANN und LEVINE (1965) konnten nach intrazerebraler Implantation von Silbernitrat eine Separierung des Markmantels beobachten, die sich vorwiegend auf die äußeren Lamellen beschränkte. Ihnen gelang es auch eine direkte Verbindung zwischen extrazellulärer Flüssigkeit und dem zwischenlamellären Raum zu zeigen.

Eine Sonderstellung nimmt das durch Triäthylzinnintoxication experimentell erzeugte Hirnödem ein. Auch hier fanden sich an den Markmänteln im Bereich der Zwischenlinie separierte Lamellen, die zum Teil große Blasen gebildet hatten. Neben der Zunahme des Wassergehaltes steigen der Natrium- und Chloridgehalt an, während der Kaliumgehalt als Folge der Verdünnung in der Ödemflüssigkeit abnimmt (ALEU, KATZMANN und TERRY 1963, REED, WOODBURY und HOLTZER 1964). Trotz der Ausweitung eines potentiellen extrazellulären Raumes durch die Markmantelseparierung kommt es zu keiner Vergrößerung des als extrazellulären Raum angesehenen Thiocyanatraumes (STREICHER 1962). KATZMANN, ALEU und WILSON (1963), sowie BAYAY (1965) stellten nach Applikation von markiertem Serumalbumin keinen Übertritt von Albumin in das Gewebe fest. Unter diesen experimentellen Bedingungen kommt es zwar zu einer Wasservermehrung, eine Vergrößerung des extrazellulären Raumes zwischen den Gewebsbestandteilen sowie der Übertritt von Bluteiweißkörpern unterbleiben aber.

Weiterhin sind Befunde von STREICHER, FERRIS, PROKOFF und KLATZO (1964) zu berücksichtigen, die das Verhalten des Hirnvolumens und des Thiocyanatraumes nach experimentellem Ödem durch umschriebene lokale Kälteeinwirkung untersucht hatten. Bei dieser Form der Schädigung fanden sie eine vornehmlich extrazelluläre Ausbreitung des Ödems in allen Gewebsgebieten. BAKAY und HAGUE (1964) beobachteten durch histologische und biochemische Untersuchungen nach fokaler Kälteeinwirkung eine Konzentration von radioaktiven Serumalbuminen in der ödematös durchtränkten weißen Substanz. Der Natrium und Kaliumgehalt des lädierten Gewebes waren identisch mit dem des Blutplasma. Unter solchen Bedingungen nimmt die Ödemflüssigkeit deutlich die Zusammensetzung eines Plasmaexsudates an. Die nach KLATZO, MIQUEL und OTENASEK (1962) mit Fluorescein markierten Serumproteine dürften sich auf ähnliche Weise ausbreiten. Es ist hervorzuheben, daß diese Art der Gewebsschädigung sehr bald einen partiellen Untergang von Gewebskomponenten hervorrufen kann, der in einigen Zonen bis zur totalen Nekrose fortschreitet. Der so entstehende extrazelluläre Raum ist vorwiegend als nicht praeformiert zu betrachten.

Was nun die Einteilung und Definition der mit einer Schwellung und Flüssigkeitsvermehrung einhergehenden Prozesse betrifft, so liegt die Bedeutung der neueren morphologischen und patho-

logischen Ergebnisse darin, daß von dem bisher gebräuchlichen Begriff des Hirnödems abgegangen und besser ganz allgemein von Schwellungen des Hirngewebes gesprochen werden sollte; sie wären dann nach den Kriterien der jeweils Überwiegend betroffenen Gewebskompartemente einzuteilen. Unter Einwirkungen verschiedenster Art können sie zustande kommen. In der grauen Substanz liegt einer Gewebsschwellung in peritraumatischen Bereichen eine ausschließlich auf den astrocytären Zellraum beschränkte und mit Natriumchlorid und Wasservermehrung einhergehende Flüssigkeitsvermehrung zugrunde. Es handelt sich hier somit um eine intrazelluläre Schwellung. Ebenfalls unter Natriumchlorid- und Wasservermehrung, aber mit Vergrößerung des Raumes für extrazelluläre Ionen und mit deutlicher extrazellulärer Flüssigkeitsvermehrung zwischen den Gewebsbestandteilen kann sich die Alteration im Marklager des Zentralnervensystems entwickeln. Die Entfaltung und Ausweitung des präformierten extrazellulären Raumes einschließlich des fakultativen interlamellären Raumes, der im Rahmen der Markscheidenentwicklung obliteriert war, kennzeichnen die Schwellung im Marklager. Hier wären die Bedingungen für die Bezeichnung Ödem im herkömmlichen Sinn erfüllt. Einige Besonderheiten zeigt das sogenannte Triäthylzinnödem des Marklagers. Auch hier kommt es zu einer Separation der Markscheidenlamellen in der Zwischenlinie. Ebenfalls ist die Wasservermehrung mit einer Erhöhung des Natrium- und Chloridspiegels verbunden. Jedoch unterbleibt eine Vergrößerung des extrazellulären Raumes zwischen den Gewebsbestandteilen, sowie ein Übertritt von Bluteiweißkörpern.

Schließlich kann es bei stärkerer Schädigung des zentralnervösen Gewebes, entsprechend den Bereichen der partiellen Nekrose und Beobachtungen kurze Zeit nach lokaler Kälteeinwirkung, zu einem teilweisen Untergang von Gewebsbestandteilen und zu einer Vermischung der drei beschriebenen Schädigungstypen kommen. Hier findet sich sowohl morphologisch als auch bei Anwendung von Indicatorionen eine deutliche Vergrößerung des extrazellulären Raumes. Die Natrium- und Chloridkonzentration nähert sich der des Blutserums. Es kommt zum Übertritt von Serumproteinen aus dem Blutplasma. Die ins Gewebe übergetretene Flüssigkeit nimmt dann den Charakter eines Exsudates an. Unter solchen Bedingungen läßt sich sowohl in der Hirnrinde wie im Mark eine Vergrößerung eines nicht präformierten extrazellulären Raumes mit Flüssigkeitsvermehrung beobachten.

Zusammenfassung

Es wird der Frage nach einer extra- und intrazellulären Flüssigkeitsausbreitung in der Umgebung experimentell erzeugter traumatischer Läsionen des Säugetiergehirns nachgegangen und ihre Bedeutung für die Begriffsbestimmung des Hirnödems diskutiert. Dazu werden an Goldhamstern (*mesocricetus aureatus*) umschriebene Hirnrinden- und Markläsionen gesetzt und die Tiere drei, sechs, acht und sechzehn Stunden nach der Traumatisierung dekapitiert. Nach Aufarbeitung des entnommenen Rinden- und Markmaterials ließen sich durch licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung folgende Befunde erheben:

Sowohl peritraumatisch, wie in der partiellen Nekrose finden sich morphologisch intakte Kapillaren, die von Astrocytenausläufern umschieden sind. Schon nach drei Stunden Überlebenszeit ist eine Volumenzunahme der Astrocyten, am deutlichsten perivascularär nachweisbar. Nach längeren Überlebenszeiten greift die Schwellung selbst in der peritraumatischen Zone auf alle sich im Neuropil verzweigenden Astrocyten und Astrocytenausläufer über. Dagegen erfahren Nervenzellen mit ihren Dendriten hier keine signifikante Alteration. Empfindlich reagieren markhaltige Nervenfasern selbst in peritraumatischen Bereichen, nach kurzen Überlebenszeiten in Form von Axonquellung. In Richtung auf die partielle Nekrose kommt es zum Zusammenballen der Axoplasmasubstanzen, und schließlich zur Separierung der Marklamellen im Gebiet der hellen Zwischenlinien. Das in den

Zwischenräumen zu beobachtende Präcipitat gleicht dem des erweiterten extrazellulären Raumes. Destruierte Marklamellen formen sich zu Bläschen um, die sich aneinandergruppieren. Die Reaktion des Gewebsverbandes auf eine umschriebene traumatische Schädigung läßt in Hirnrinde und Marklager, das Verhalten des extrazellulären Raumes betreffend, deutliche Unterschiede erkennen. In der weitgehend nekrotischen Zone der GROSSHIRNRINDE führt ein Zelluntergang zu einer verbreiteten Dissoziation und läßt dadurch einen in der physiologischen Rindenstruktur nicht präformierten extrazellulären Raum entstehen, dessen kontrastreicher Inhalt sich aus geformten und ungeformten Bestandteilen zusammensetzt. Im Bereich partieller Nekrose sind die Zellgrenzmembranen nahezu vollständig erhalten. Neben einer ausgeprägten Astrocytenschwellung ist ein verbreiteter extrazellulärer Raum noch nachweisbar. In der peritraumatischen Zone findet sich ausschließlich eine intrazelluläre Schwellung, die sich vorwiegend auf den Astrogliaraum beschränkt. Der extrazelluläre Raum entspricht dabei physiologischen Verhältnissen. Die nicht alterierte Struktur des MARKLAGER's ist bereits deutlich aufgelockerter als die der Hirnrinde. Auch hier überwiegen in der Nekrose Zelluntergang und Markscheidenzerfall. Dagegen ist in der Zone partieller Nekrose die Ausdehnung des extrazellulären Raumes erheblich deutlicher als in der Hirnrinde. Vor allem aber kommt es durch die Separierung des Markmantels im Bereich der Zwischenlinien zur Ausweitung eines fakultativ vorhandenen extrazellulären Raumes. In der peritraumatischen Zone finden sich bei intakten Zellverhält-

nissen noch einzelne geringgradig gequollene Achsen-
zylinder. Es ist von besonderer Bedeutung, daß hier,
im Gegensatz zur Hirnrinde, neben der Schwellung des
Gliakompartementes noch eine deutliche Ausweitung des
extrazellulären Raumes beobachtet werden kann.

In der Diskussion werden die erhobenen Befunde neueren
morphologischen und pathophysiologischen Forschungser-
gebnissen gegenübergestellt, um das Problem der Raumver-
hältnisse im Zentralnervensystem kritisch zu betrachten.
Für die neuropathologische Definition des bisher ge-
bräuchlichen Begriffes "Hirnödem" ergibt sich aus der
Eigenart der Befunde, daß besser allgemein von Schwellung
des Hirngewebes gesprochen werden sollte. Diese wäre dann
nach den Kriterien der jeweils überwiegend betroffenen
Gewebskompartemente einzuteilen. So liegt nach einer um-
schriebenen traumatischen Läsion des Hirngewebes in der
Hirnrinde eine ausschließlich intrazelluläre Schwellung
vor. Im Marklager kommt es zur Entfaltung des präformierten
extrazellulären Raumes, einschließlich des fakultativen
interlamellären Raumes. Das sogenannte Triäthylzinnödem des
Marklagers dagegen zeigt lediglich eine Separation der Mark-
lamellen verbunden mit einer Flüssigkeitsvermehrung. Schließ-
lich kommt es nach fokaler Kälteeinwirkung, wie im Gebiet
der partiellen Nekrose, zu einer Vermischung der drei be-
schriebenen Schädigungstypen. Jedoch nimmt die in das Ge-
webe übergetretene Flüssigkeit im vergrößerten, aber nicht
präformierten extrazellulären Raum den Charakter eines Ex-
sudates an.

Literatur

ALEU, F.P.; KATZMANN, R. and TERRY, R.D.:

Fine structure and electrolyte analyses of cerebral edema induced by alkyltin intoxication.

J. Neuropath. exp. Neurol. 22, 403 (1963)

BAKAY, L. and HAQUE, I.:

Morphological and chemical studies in cerebral edema.

J. Neuropath. 23, 393 - 418 (1964)

BAKAY, L.:

Morphological and chemical studies in cerebral edema:

Triethyl Tin-induced edema.

J. neurol. Sci. 2, 52 - 67 (1965)

BEN-SHMUEL, A.:

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das im Marklager lokalisierte Hirnödem.

Z. Zellforsch. 64, 523 - 532 (1964)

BRENDEL, W. und REULEN, J.:

Die Kälteschwellung des Gehirns.

Langenbecks Archiv f. klin. Chir. 308, 903 - 907 (1964)

BRENDEL, W. und REULEN, J.:

Kationentransport und experimentelles Hirnödem.

In: Transport und Funktion intrazellulärer Elektrolyte, p 267 Urban und Schwarzenberg (München/Berlin/Wien 1967)

BRIGHTMAN, M.W.:

The distribution within the brain of ferritin injected into cerebrospinal fluid compartments.

II. Parenchymal distribution.

Amer. J. Anat. 117, 193 - 220 (1965)

BUNGE, M.B., R.P. BUNGE and G.D. PAPPAS:

Electron microscopie demonstration of connection between glia and myelin sheaths in the developing mammalian nervous system.

J. Cell Biol. 72, 448 - 483 (1962)

C'ARA, M.:

Morphologische Beiträge zu dem Problem der Blut-hirnschranke.

anat. hist. anat. 12, 92 (1951)

COLMANT, H.J.:

Zerebrale Hypoxie. Zwanglose Abhandlung aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie. 16
Stuttgart: Georg Thieme 1965

EDSTRÖM, R.:

An explanation of the blood-brain barrier phenomenon.

Acta psychiat. scand. 33, 403 (1958)

EDSRÖM, R. and O. STEINWALL:

The blood-brain barrier phenomenon. The relative importance of permeability and cellular transport mechanisms.

Acta neurol. scand. 37, 1 - 21 (1961)

EHRlich, P.:

Das Sauerstoff-Bedürfnis des Organismus. Eine farbenanalytische Studie.

Berlin, August Hirschwald 1885

ESTABLE-PUIG, J.F., BAUER, W.C. and BLUMBERG, J.M.:

Technical note. Paraphenylenediamine staining of osmium-fixed plastic-embedded tissue for light and phase microscopy.

J. Neuropath. exp. Neurol. 24, 531 - 535 (1965)

GFERSCHENFELD, H.M.; WALD, F.; ZADUNAISKY, J.A. and de ROBERTIS, E.:

Function of astroglia in the water-ion metabolism of the cerebral nervous system: an electron microscope study.

Neurology (Minneapolis) 9, 412 (1959)

ALTMANN, E.:

Vitalfärbung am Zentralnervensystem.

Berlin, G. Reimer 1913

GONATAS, N., ZIMMERMANN, H., LEVINE, S.:

Ultrastructure of inflammation with edema in the rat brain.

Amer. J. Path. 42, 455 - 469 (1963)

GRUNER, J.E.:

Étude anatomique de l'œdème cérébral.
Ann. Anat. path. 7, 365 - 385 (1962)

HAGER, H.:

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die
Feinstruktur der sog. Grundsubstanz der Groß- und
Kleinhirnrinde des Säugetieres.

Arch. f. Psychiatr. 198, 574 - 600 (1959)

HAGER, H.:

Elektronenmikroskopische Befunde zur Feinstruktur
der Hirngefäße und der perivaskulären Räume im
Säugetiergehirn. Ein Beitrag zur Kenntnis des
morphologischen Substrates der sog. Bluthirnschranke.
Acta Neuropathologica 1, 9 - 33 (1961)

HAGER, H.:

Elektronenmikroskopische Befunde zur allgemeinen
Zytopathologie des zentralnervösen Gewebes.
Proceedings 2, 85 - 95 (1962)

HAGER, H.:

Elektronenmikroskopische Befunde zur Cytopathologie
der Astrocyten im Zentralnervensystem der Säugetiere:
reaktive Veränderungen und gliöse Defektdeckung.
Fifth intern. Congress f. Electronmicroscopy
Philadelphia
Proceeding 2, 5 - 9 (1962)

HAGER, H.:

Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems, dargestellt auf Grund elektronenmikroskopischer Befunde.

Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie Heft 67 (Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1964)

HAGER, H.:

Über das Vorkommen von partikulärem Glycogen in reaktiv veränderten Astrocyten der Großhirnrinde. Mikroskopie 19, 52 (1964)

HAGER, H.:

Biophysikalische Strukturforschungsmethoden in Neurocytologie und Neurocytopathologie. Acta Neuropathologica 4, 571 - 589 (1965)

HAGER, H.:

Allgemeine morphologische Pathologie des Nervengewebes.

In Hdb. d. allgemeinen Pathologie, Band III/3, 212 Springer 1968

HAGER, H., A. BREIT und W. HIRSCHBERGER:

Elektronenmikroskopische Befunde bei experimenteller Schädigung des zentralen Nervensystems von Säugetieren durch Röntgenstrahlen.

Strahlenforsch. Strahlenbehandlung II, Sonderbd. zur Strahlentherapie 46, 252 (1960)

HARREVELD, A. van, and S. OCHS:

Cerebral impedance changes after circulatory arrest.
Amer. J. Physiol. 187, 180 - 192 (1956)

HARREVELD, A. van, and J. CROWELL:

Extracellular space in central nervous tissue.
Fed. Proc. 23, 304 (1964)

HARREVELD, A. van, J. CROWELL and S.K. MALHOTRA:

A study of extracellular space in central nervous
tissue by freeze-substitution.
J. Cell Biol. 25, 117 - 137 (1965)

HERZOG, I., W.A. LEVY, and L.C. SCHEINBERG:

Biochemical and morphologic studies of cerebral
edema associated with intracerebral tumors
in rabbits.
J. Neuropath. exp. Neurol. 24, 244 - 255 (1965)

HIRANO, A., ZIMMERMANN, H.M., and S. LEVINE:

The fine structure of cerebral fluid accumulation.
III. Extracellular spread of cryptococcal poly-
saccharides in the acute stage.
Amer. J. Path. 45, 1 - 19 (1964)

HIRANO, A., ZIMMERMANN, H.M. and S. LEVINE:

The fine structure of cerebral fluid accumulation.
IV. On the nature and origin of extracellular
fluids following cryptococcal polysaccharide
implantation.
Amer. J. Path. 45, 195 - 207 (1964)

HIRANO A., ZIMMERMANN H.M., and S. LEVINE:

Fine structure of cerebral fluid accumulation.

V. Transfer of fluid from extracellular to intracellular compartments in acute phase of cryptococcal polysaccharide lesions.

Arch. Neurol. (chic.) 11, 632 - 641 (1964)

HIRANO A., ZIMMERMANN H.M., and S. LEVINE:

Fine structure of cerebral fluid accumulation.

VI. Intracellular accumulation of fluid and cryptococcal polysaccharide in oligodendroglia.

Arch. Neurol. 12, 189 - 196 (1964)

HIRANO A., ZIMMERMANN H.M., and S. LEVINE:

The fine structure of cerebral fluid accumulation.

VII. Reactions of astrocytes to cryptococcal polysaccharide implantation.

J. Neuros. (exp. Neurol.) 24, 396 - 397 (1965)

HIRANO A., ZIMMERMANN H.M., and S. LEVINE:

The fine structure of cerebral fluid accumulation.

IX. Edema following silver nitrate implantation.

Amer. J. Path. 47, 537 - 548 (1965)

HOFFMANN, H.F. und J. REULEN:

Untersuchungen über Wasser und Elektrolytstörungen beim experimentellen traumatischen Hirnödem.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 302, 151 - 158 (1963)

HORSTMANN, E.:

Die Struktur der molekularen Schichten im
Gehirn der Wirbeltiere.
Naturwissenschaften 44, 448 (1957)

HORSTMANN, E. und H. MEVES:

Die Feinstruktur des molekularen Rindengraues
und ihre physiologische Bedeutung.
Z. Zellforsch. 49, 569 - 604 (1959)

HORSTMANN, E.:

II. Was wissen wir über den interzellulären Raum
im Zentralnervensystem?
W. Neurology 3, 112 - 117 (1962)

HOSSMANN, K.A., U. SCHRÖDER und W. WECHSLER:

Das morphologische Substrat der Bluthirnschranke
unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.
Berh. Dtsch. Ges. Path. 49. Tg. S 350 - 356
Stuttgart: Gustav Fischer 1965

ISHII, Sh. und E. TANI:

Electron microscopic study of blood-brain-barrier
in brain-swelling.
Acta Neuropath. 1, 474 - 488 (1962)

JACOB, H.:

Über diffuse Markdestruktion im Gefolge eines
Hirnödems (Diffuse Ödemnekrose des Hemisphärenmarks)
Z. Neurol. Psychiat. 168, 382 - 395 (1940)

KARLSSON, N., and R.L. SCHULTZ:

Plasma membrane apposition in the central nervous system after aldehyde perfusion.

Nature (Lond.) 201, 1230 - 1231 (1964)

KARLSSON, N., and R.L. SCHULTZ:

Fixation of the central nervous system for electron microscopy by aldehyde perfusion. I. Preservation with aldehyde perfusates versus direct perfusion with osmium tetroxide with special reference to membranes and the extracellular space.

J. Ultrastruct. Res. 12, 160 - 186 (1965)

KATZMAN, R., F. ALEU, and C. WILSON:

Further observations on triethyltin edema.

Arch. Neurol. (Chic.) 9, 178 (1963)

KATZMANN, R.:

Electrolyte distribution in mammalian central nervous tissue.

Neurology (Minneap.) 11, 27 (1961)

KLATZO, I., J. MIQUEL, and R. OTENASEK:

The application of fluorescein labeled serum proteins (FLSP) to the study of vascular permeability in the brain.

Acta neuropath. (Berl.) 2, 144 - 160 (1962)

KOCH, A., J.B. RANCK jr., and B.L. NEWMAN:

Ionic content of the Neuroglia.

Exp. Neurol. 6, 186 (1962)

LEE, J.C., and L. BAKAY:

Ultrastructural changes in the edematous
central nervous system.

Arch. Neurol. (Chic.) 14, 36 - 49 (1966)

LUSE, S.A., and B. HARTS:

Electron microscopy of the brain in experimental
edema.

J. Neurosurg. 17, 439 - 446 (1960)

LUSE, S.A., and B. HARRIS:

Brain ultrastructure in hydration and dehydration.

Arch. Neurol. (Chic.) 4, 139 - 152 (1961)

MATURANA, H.R.:

The fine anatomy of the optic nerve of anurans.

An electron microscope study.

J. biophys. bioch. Cytol. 7, 107 (1960)

NIESSING, K.:

Über den histologischen Aufbau der Bluthirnschranke.

Dtsch. Z. Nervenheilk. 168, 485 - 498 (1952)

NIESSING, K. und W. VOGELL:

Das elektronenoptische Bild der sogenannten Grund-
substanz der Hirnrinde.

Z. Naturforsch. 12 b, 641 (1957)

NIESSING, K. und VOGELL, W.:

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über
die Strukturveränderungen in der Hirnrinde
beim Ödem und ihre Bedeutung für das Problem
der Grundsubstanz.

Z. Zellforsch. 52, 216 - 237 (1960)

NISSL, F.:

Die Neuronenlehre und ihre Anhänger.

Jena: Gustav Fischer 1903

PALADE, G.E.:

A study of fixation for electron microscopy.

J. exp. Med. 95, 285 (1952)

PAPPENHEIMER, J.R.:

Passage of molecules through capillary walls.

Physiol. Rev. 33, 387 - 423 (1953)

PETERS, G. und H. SELBACH:

Über die Neutralisationsfähigkeit des Hirngewebes
und ihre Beziehung zu den histopathologischen
Veränderungen nach experimentellen Hirnkontusionen.

Arch. Psychiat. Nervenkr. 116, 531 (1943)

RAIMONDI, A.J., MULLAN, S. und J.P. EVANS:

Human brain tumors:

an electron-microscopic study

J. of Neurosurgery 14, 731 - 753 (1962)

REED, D.J., WOODBURY, D.M. and R.L. HOLTZER:

Brain edema, electrolytes and extracellular space.
Arch. Neurol. (Chic.) 10, 604 - 616 (1964)

REICHARDT, M.:

Das Hirnödeme.

Hdb. d. spez. path. Anat. XIII/18 1229 - 1283 (1957)

REULEN, J.:

Elektrolytveränderungen nach experimenteller Commotio
bei der Ratte.

Dissertation Med. Fakultät Universität München (1961)

REYNOLDS, E.S.:

The use of leadcitrate at high pH as an electron opaque
stain in electron microscopy.

J. Cell Biol. 17, 208 (1963)

ROBERTSON, J.D.:

Structural alterations in nerve fibers
produced by hypotonic and hypertonic solutions.

J. biophys. bioch. Cytol. 4, 349 (1958)

ROBERTSON, J.D.:

The cell membrane concept.

J. Physiol. (London) 137, 8 r (1957)

ROBERTSON, J.D.:

The ultrastructure of cell membranes and their derivatives.

Biochem. Soc.Symp. 16, 3 - 43 (1959)

ROBERTSON, J.D.:

A molecular theory of cell membrane structure.

IV. Intern. Kongr. f. Elektronenmikroskopie, Berlin 1958,

Verh. Bd. 2, S 159 - 171. Berlin-Göttingen-Heidelberg:

Springer 1960

ROBERTSON, J.D.:

The unit membrane of cells and mechanisms of myelin formation. Ultrastructure and metabolism of the nervous system.

Vol. XL, Research Publ. A.R.N.M.D. 1962.

Association for Research in Nervous and Mental Disease 1962.

SABATINI, D.D., BENSCH, K. and R.J. BARNETT:

Cytochemistry and electron microscopy.

The preservation of cellular ultrastructure and enzymatic activity by aldehyd fixation.

J. Cell Biol. 17, 19 (1963)

SCHALTENBRAND, G. und P. BAILEY:

Die perivaskuläre Plagiamembran des Gehirns.

J. Psychiat. Neurol. (Lpz) 35, 199 (1928)

SCHOLZ, W.:

Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischen Infiltrationen.

Arch. Psychiat. Nervenkr. 181, 621 (1949)

SCHRÖDER, M.J. und W. WECHSLER:

Ödem und Nekrose in der grauen und weißen Substanz beim experimentellen Hirntrauma.

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen.

Acta Neuropath. 5, 82 - 111 (1965)

SCHULTZ R.L., E.A. MAYNARD and D.C. PEASE:

Electron microscopy of neurons and neuroglia of cerebral cortex and corpus callosum.

Amer. J. of Anatomy 100, 369 - 407 (1957)

SHIMODA, A.:

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den perivaskulären Aufbau des Gehirns unter Berücksichtigung der Veränderung bei Hirnödem und Hirnschwellung.

Dtsch. Zeitschr. Nervenheilk. 183, 78 - 98 (1961)

SJÖSTRAND, F. S.:

The ultrastructure of cells as revealed by the electron microscope.

Int. Rev. Cytol. 5, 456 (1956)

SJÖSTRAND, F.S.:

The lamellated structure of the nerve myelin sheath as revealed by high resolution electron microscopy. *Experientia* (Basel) 9, 68 (1953)

SJÖSTRAND, F.S.:

Electron microscopy of myelin and of nerve cells and tissue.

In: Modern scientific aspects of neurology, ed.

I.U. CUMINGS, p. 188 - 231. London: Edward Arnold Ltd. (1960)

SPATZ, H.:

Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper.

Arch. Psychiat. Nervenkr. 101, 267 - 358 (1933)

STREICHER, E.:

The thiocyanate space of rat brain in experimental cerebral edema.

J. Neuropath. exp. Neurol. 21, 437 (1962)

STRUCK, G. und M. KÜHN:

Vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der normalen und ödematös veränderten Hirnrinde des Menschen.

Arch. Psychiat. Nervenkr. 204, 209 - 221 (1963)

STRUCK, G. und W. UMBACH:

Vergleichende elektronenoptische Untersuchungen an
der menschlichen Hirnrinde vor und nach Ödemtherapie.
Virchows Arch. path. Anat. 337, 317 - 327 (1964)

THOMAS, P.K. and H. SHELDON:

Tubular arrays derived from myelin breakdown
during Wallerian degeneration of peripheral
nerve.

J. Cell. Biol. 22/3, 715 - 718 (1964)

TORACK, R.M., R.D. TERRY, and H.M. ZIMMERMAN:

The fine structure of cerebral fluid accumulation.
I. Swelling secondary to cold injury.

Amer. J. of Path. 35, 1135 - 1147 (1959)

TORACK, R.M., R.D. TERRY, and H.M. ZIMMERMAN:

Fine structure of cerebral fluid accumulation.
II. Swelling produced by triethyl tin poisoning and
its comparison with that in human brain.

Amer. J. of Path. 36, 273 - 287 (1960)

TORACK, R.M. and R. J. BARNETT:

The fine structural localization of nucleosid
phosphatase activity in the blood brain barrier.

J. Neuropath. exp. Neurol. 23, 46 - 59 (1964)

TOWER, D.R.:

Distribution of cerebral fluids and electrolytes in vivo and in vitro.

In: Brain Edema ed by Klatzo, J. and Seitelberger, F.
Proceedings of the Symposium in Vienna 1965, Springer-Verlag Wien/New York 1967

ULE, G. und F.W. KOLKMANN:

Zur Ultrastruktur des perifokalen und histotoxischen Hirnödems bei der Ratte.

Acta neuropath. 1, 519 - 526 (1962)

WRIGHT und HAGER:

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen
über frühe peritraumatische Astrocytenreaktionen
in der Großhirnrinde des Goldhamsters.

Nicht veröffentlicht, 1969

WOODBURY, D.M., P.S. TIMIRAS, A. KOCH and A. BALLARD:

Distribution of radiochlorid, radiosulfate and
inulin in the brain of rats.

Fed. Proc. 15, 501 (1956)

WOODBURY, D.M.:

Discussion remarks.

In: Biology of neuroglia, p. 120 - 127. (W.F. WINDELE, ed.)
Springfield (Ill.) Ch. C. Thomas 1958

ZÜLCH, K.J.:

Hirnödem und Hirnschwellung.

Virchows Arch. Path. Anat. 310, 1 (1943)

ZÜLCH, K.J.:

Hirnschwellung und Hirnödem.

Dtsch. Z. Nervenheilk. 170, 179 - 208 (1953)

ZÜLCH, K.J.:

Das Hirntrauma

(in Rehwald: Thieme 1956)

Bildteil

Abbildung 1

Hirnrinde:

Es lassen sich Zonen unterschiedlicher Gewebsreaktion erkennen. Im Anschluß an die Trümmerzone (T) ist in der partiellen Nekrose (pN) eine grobporige Auflockerung der sog. Grundsubstanz deutlich. In der peritraumatischen Zone (pZ) zeigt sie sich eher feinporig.

Überlebenszeit 3 Stunden, Färbung nach Goldner.

Vergrößerung 300 : 1

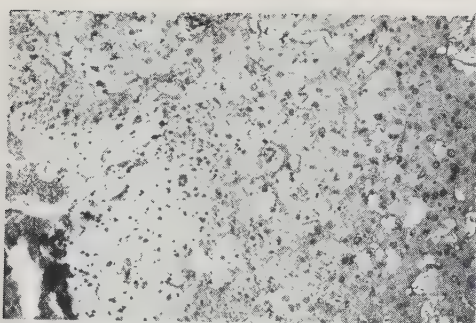
Abbildung 2

Hirnmark:

Auch hier lassen sich eine Trümmerzone (T), eine partielle Nekrose (pN) und eine peritraumatische Zone (pZ) unterscheiden. Die Markscheiden (MS) färben sich verhältnismäßig schwach; dazwischen finden sich feinste Spalten und Vacuolen.

Überlebenszeit 8 Stunden, Färbung nach Goldner.

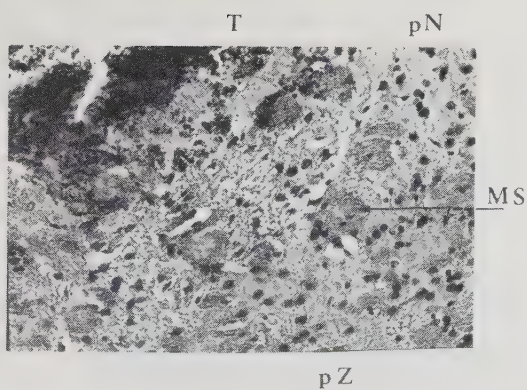
Vergrößerung 300 : 1



T

pN

pZ



T

pN

MS

pZ

Abbildung 3

Hirnrinde:

Die feinporige Auflockerung der sog. Grundsubstanz scheint Ausdruck einer Volumenvermehrung der Astroglia zu sein. Kapillare (ka) mit stark geschwollenen perivaskulären Astrogliafortsätzen (Af). Astrocytenzellkern (AK) Phasenkontrastverfahren, Paraphenylen-diaminfärbung.

Überlebenszeit 6 Stunden.

Vergrößerung 1280 : 1

Abbildung 4

Hirnmark:

Die Grundstruktur ist aufgelockert. Einzelne Achsen-zylinder (AZ) erscheinen gequollen. Ihr Axoplasma erscheint teils dichter, teils ist es strukturarm. Phasenkontrastverfahren, Paraphenylen-diaminfärbung.

Überlebenszeit 3 Stunden.

Vergrößerung 1280 : 1

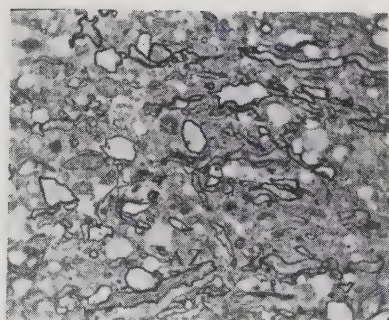
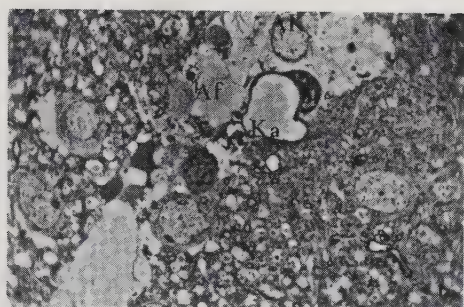


Abbildung 5

Hirnrinde:

Kapillare (ka) mit deutlicher Schwellung der sie umscheidenden Astrocytenfortsätze (Af). In ihrem relativ kontrastarmen Cytoplasma findet sich das endoplasmatische Reticulum (Er) teilweise erweitert. Häufchen kontrastreicher Granula sind als Glycogen (G) anzusprechen. Das Endothel und die Basalmembran zeigen keine pathologischen Veränderungen. Der Interzellularspalt ist an keiner Stelle verbreitert.

Überlebenszeit 8 Stunden.

Vergrößerung 18 000 : 1

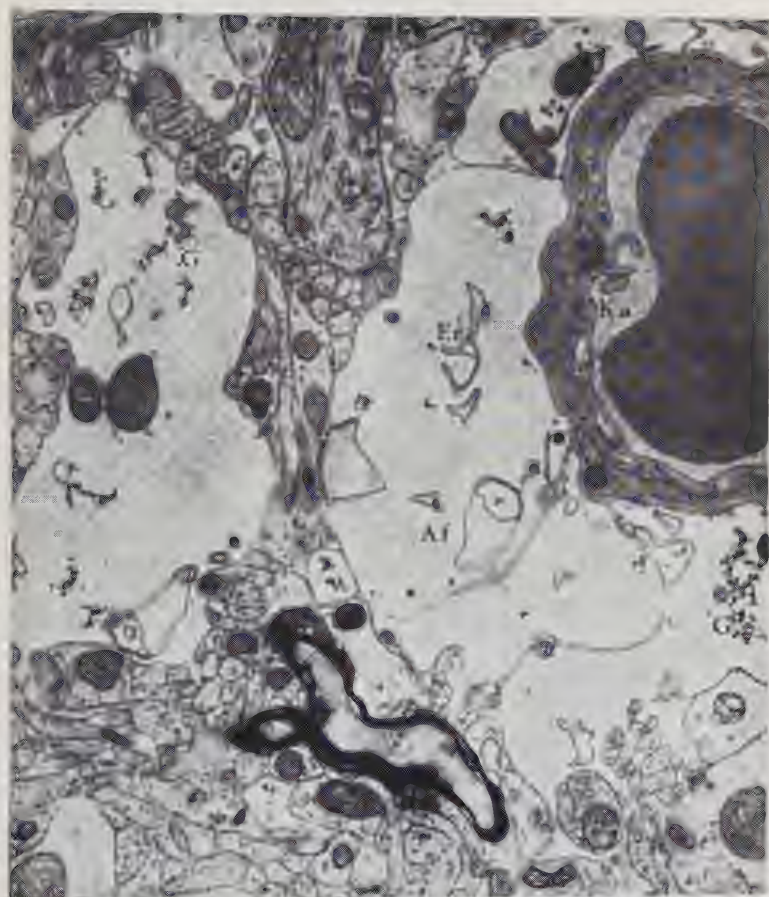


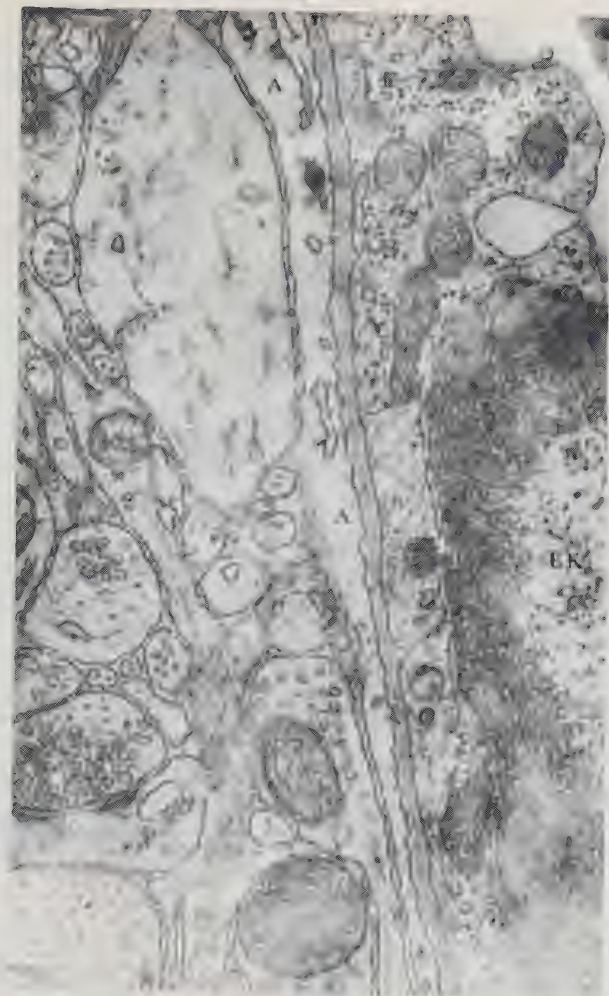
Abbildung 6

Hirnrinde:

Selbst bei stärkerer Vergrößerung sind an Endothel (E) Endothelkern (Ek) und Basalmembran (B) keine pathologischen Veränderungen zu erkennen. Ein perikapillärer Raum ist nicht vorhanden. Perivaskuläre Astrocytenscheide (A). Überlebenszeit 8 Stunden.

Vergrößerung 54 000 : 1

B



B

Abbildung 7

Hirnrinde:

Morphologisch intakte Kapillare aus der peritraumatischen Zone, umgeben von hochgradig geschwollenen Astrocytenfortsätzen.

Überlebenszeit 8 Stunden.

Vergrößerung 9 000 : 1

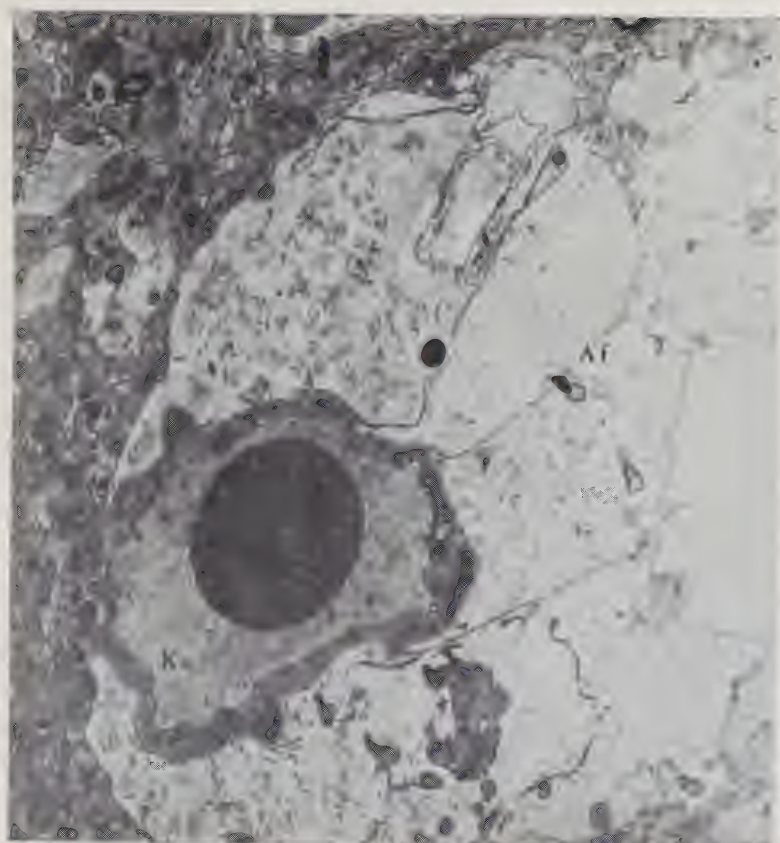


Abbildung 8

Hirnrinde:

Reaktiver Umbau in einem Astrocyten der peritraumatischen Zone. Mitochondrien (M) sind an Zahl vermehrt.

Die Ausbildung fibrillärer Elemente ist verstärkt.

Glycogenhäufchen (G) liegen im gesamten Cytoplasma verstreut. Astrocytenzellkern (K). Dendriten (D).

Überlebenszeit 8 Stunden.

Vergrößerung 18 000 : 1

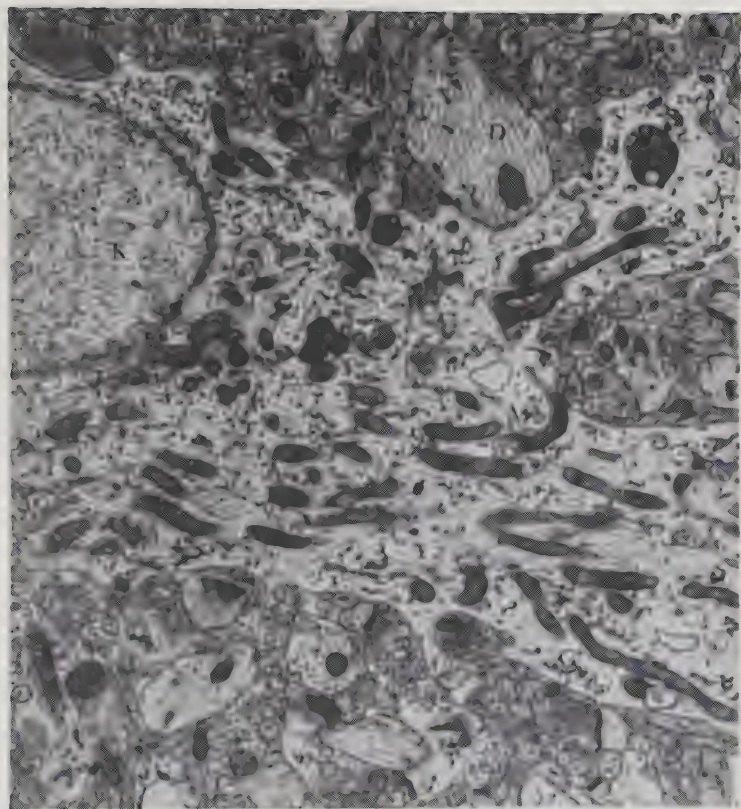


Abbildung 9

Mark-Rindengrenze:

Ein perikapillärer geschwollener Astrocytenfortsatz (Af) mit Anhäufung von Glycogen (G). In einem benachbarten Ausläufer finden sich vermehrt rundliche osmophile Lipid-tropfen (L), Astrocytenzellkern (K); markhaltige Nerven-faser (M).

Überlebenszeit 6 Stunden.

Vergrößerung 18 000 : 1

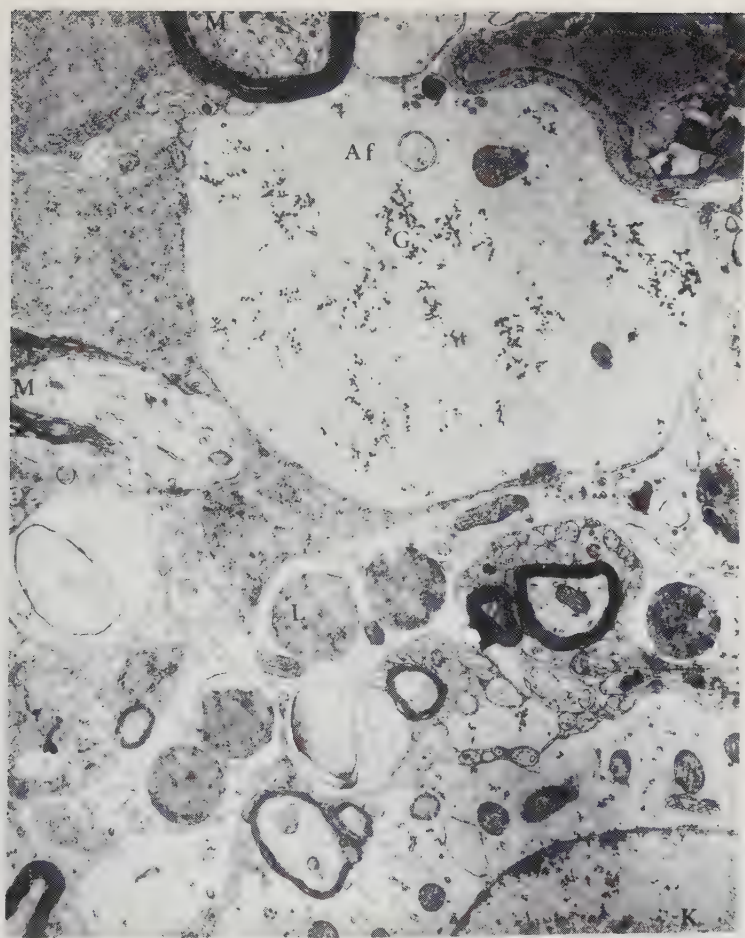


Abbildung 1a

Im Bereich der Trümmerzone und der partiellen Nekrose finden sich gelegentlich Markophagen (MP), die verschiedene Stadien der Phagocytose erkennen lassen. Sie umfließen das aufzunehmende Material mit cytoplasmatischen Pseudopodien und lagern es im Zelleib ab.

Überlebenszeit 8 Stunden.

Vergrößerung 18 000 : 1



Abbildung 11

Hirnrinde:

Neben mäßig geschwollenen Astrocytenfortsätzen (Af) finden sich Nervenzellen, die morphologisch weitgehend intakt sind. Ihre Zellkerne (K) erscheinen unauffällig, der perinukleäre Raum ist nicht geweitet (R). Einzelne Mitochondrien (M) scheinen leicht geschwollen. Das endoplasmatische Reticulum (ER) ist deutlich ausgebildet. Zahlreiche Ribosomen liegen im Cytoplasma verstreut. Golgizone (G).

Überlebenszeit 6 Stunden.

Vergrößerung 18 000 : 1



Abbildung 12

Hirnrinde:

Dendriten (D) zeigen ein kontrastreicheres Cytoplasma, ihre Querschnitte sind abgerundet und zeigen Anschnitte der Neurotubuli. Das Astrocytenplasma erscheint weniger dicht und enthält häufig stark kontrastgebende Granula; ihre Form ist eher polygonal (Af).

Überlebenszeit 8 Stunden.

Vergrößerung 18 000 : 1



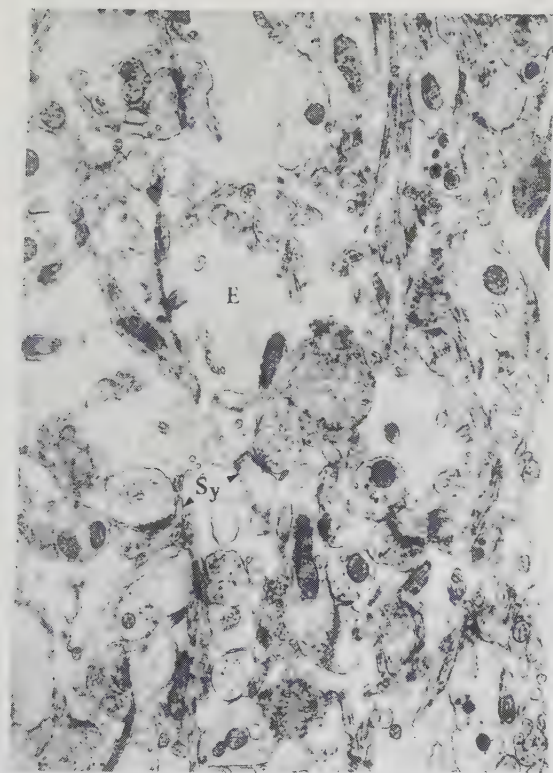
Abbildung 13

Hirnrinde:

Synapsen (Sy) bleiben selbst bei weitgehender Dissoziation des umgebenden Gewebes aneinander haften (E). Mit feinflockigem Exsudat angefüllter, erweiterter extrazellulärer Raum.

Überlebenszeit 8 Stunden.

Vergrößerung 18 000 : 1



Abbildungen 14 und 15

Hirnmark:

Selbst in peritraumatischen Bereichen kommt es zu reaktiven Veränderungen an einzelnen Axonen (A). In ihrem Cytoplasma häufen sich längliche, schmale Mitochondrien, sowie vesiculäre und tubuläre Elemente unterschiedlich kontrastreichen Inhalts. Letztere sind wohl einerseits dem endoplasmatischen Reticulum, andererseits den Axonfilamenten zuzuordnen.

Überlebenszeit 3 Stunden

Vergrößerung 18 000 : 1

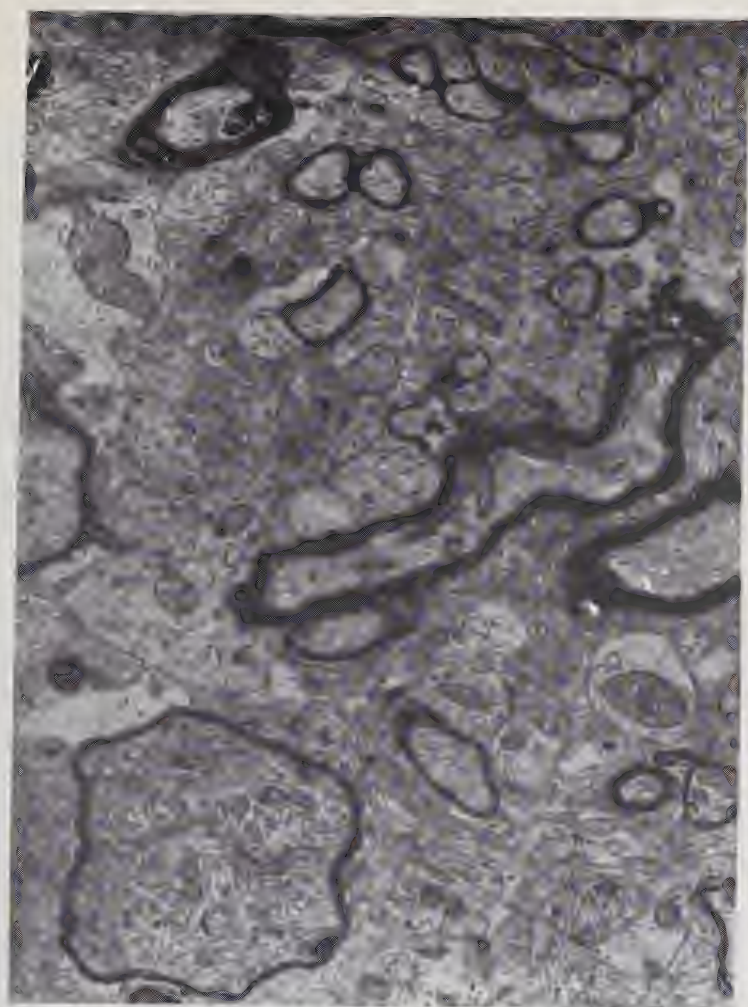


Abbildung 15

Überlebenszeit 6 Stunden.

Vergrößerung 18 000 : 1



Abbildung 16

Hirnmark:

Bereits im Gebiet der partiellen Nekrose beginnt sich der Markmantel umzuformen. Diese Markmantel-separierung (MS) erfolgt im Gebiet der hellen Zwischenlinien. Es lösen sich vorwiegend die inneren Lamellen in kleinere Bläschen auf, die sich entlang der verbleibenden Markscheidenreste aufreihen. Das in den Zwischenräumen beobachtete Präcipitat gleicht dem des erweiterten extrazellulären Raumes (E). Teilweise verklumpen die einzelnen Organellen des Axoplasma, oder lösen sich sogar auf, so daß weder Neurofilamente, noch Tubuli zu erkennen sind.

Überlebenszeit 8 Stunden.

Vergrößerung 54 000 : 1

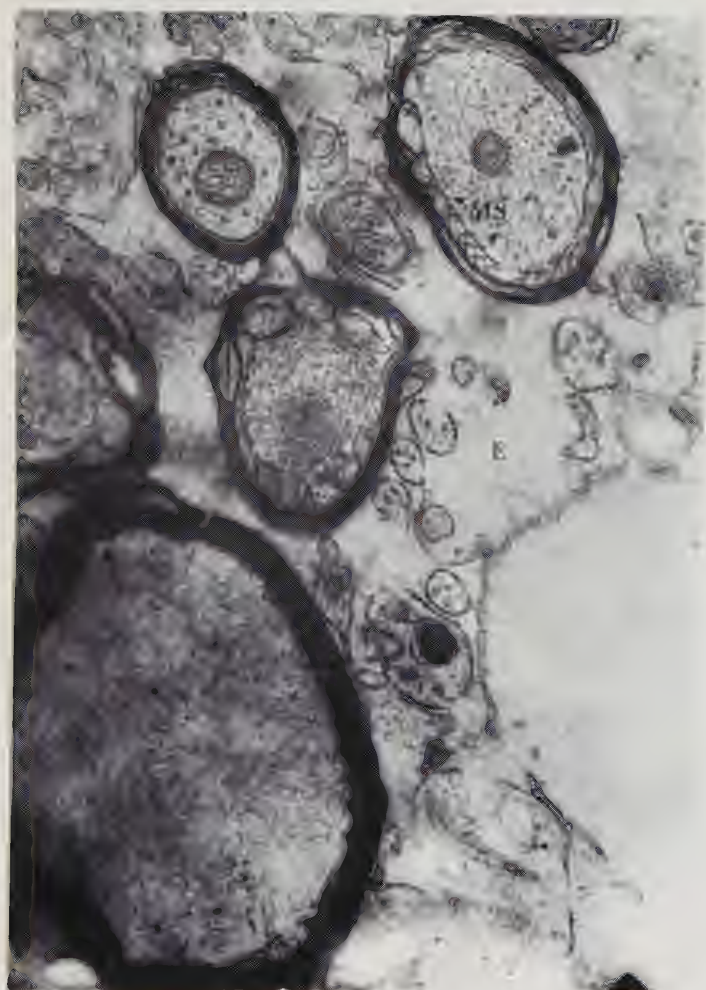


Abbildung 17

Hirnmark:

Löst sich der Markmantel im Gebiet der Trümmerzone
völlig auf, so legen sich die aus der Markmantel-
separierung hervorgegangenen Bläschen in Gruppen
aneinander (B).

Überlebenszeit 6 Stunden.

Vergrößerung 9 000 : 1

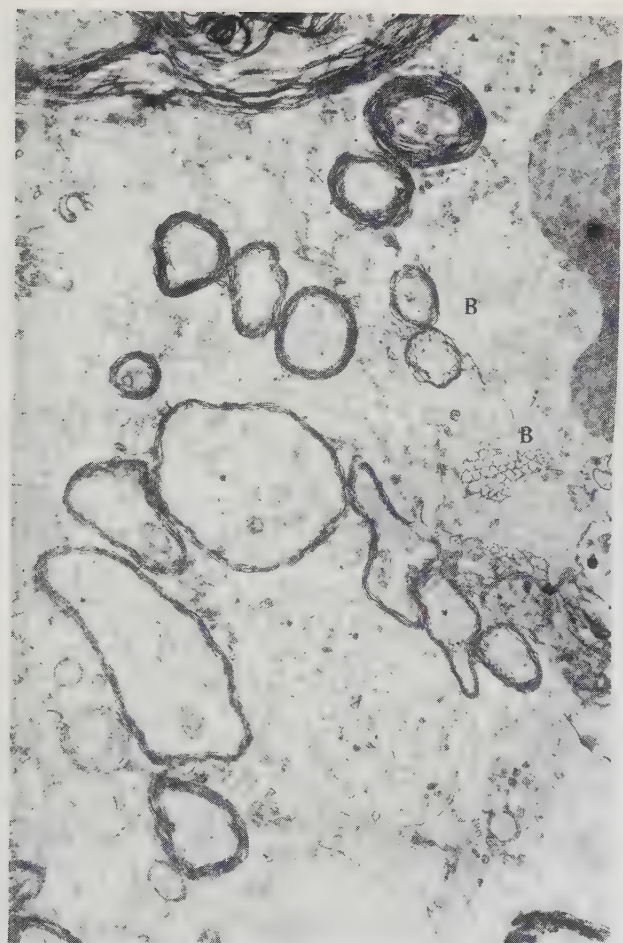


Abbildung 18

Hirnrinde:

In weitgehend nekrotischen Bereichen ist nur ein Teil der Zellfortsätze von einer intakten Grenzmembran umgeben. Der Zelluntergang läßt einen in der physiologischen Rindenstruktur nicht präformierten extrazellulären Raum (E) entstehen. Das dort anzutreffende Exsudat ist verhältnismäßig kontrastreich.

Überlebenszeit 16 Stunden.

Vergrößerung 9 000 : 1

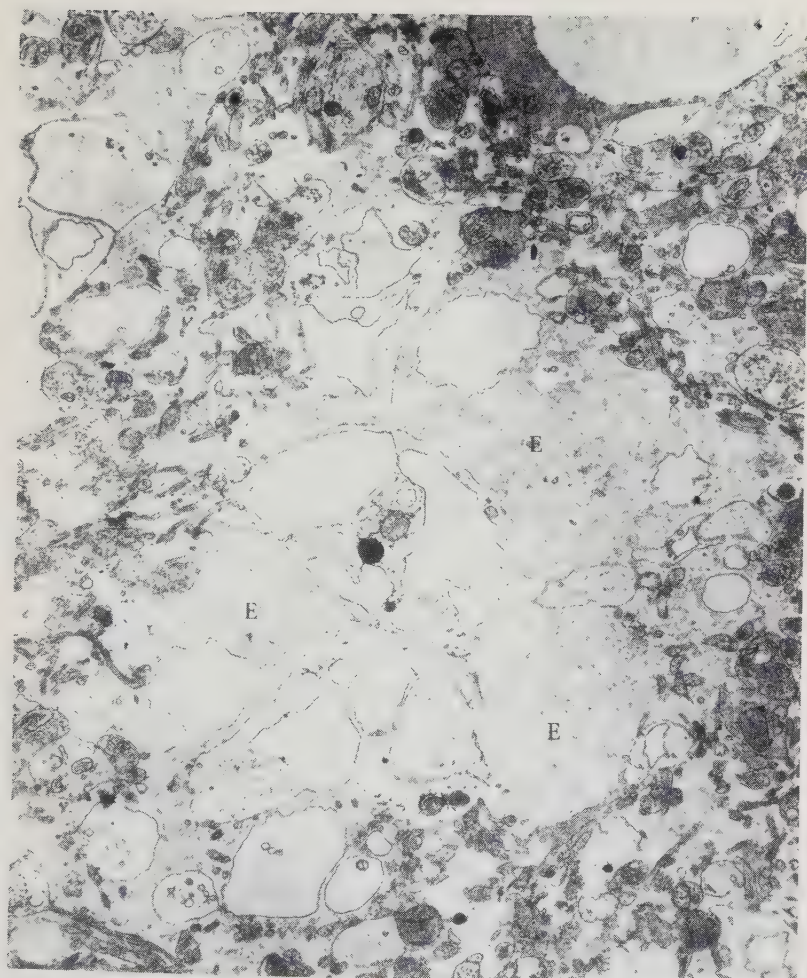


Abbildung 19

Hirnrinde:

Hier ist auch in der Zone der partiellen Nekrose bei weitgehend erhaltenen Zellgrenzmembranen ein deutlich vergrößerter extrazellulärer Raum (E) zu erkennen. Es findet sich ein Nebeneinander von extrazellulärer und intrazellulärer Schwellung.

Überlebenszeit 8 Stunden.

Vergrößerung 18 000 : 1



Abbildung 20

Hirnrinde:

Im Bereich der peritraumatischen Gewebsreaktion ist eine ausschließlich intrazelluläre Schwellung zu beobachten, die überwiegend dem astrocytären Kompartement zuzuordnen ist. Sie beginnt perivascular und ist dort auch am stärksten ausgebildet. Die Geschlossenheit des Gewebsverbandes ist erhalten.

Überlebenszeit 16 Stunden.

Vergrößerung 18 000 : 1

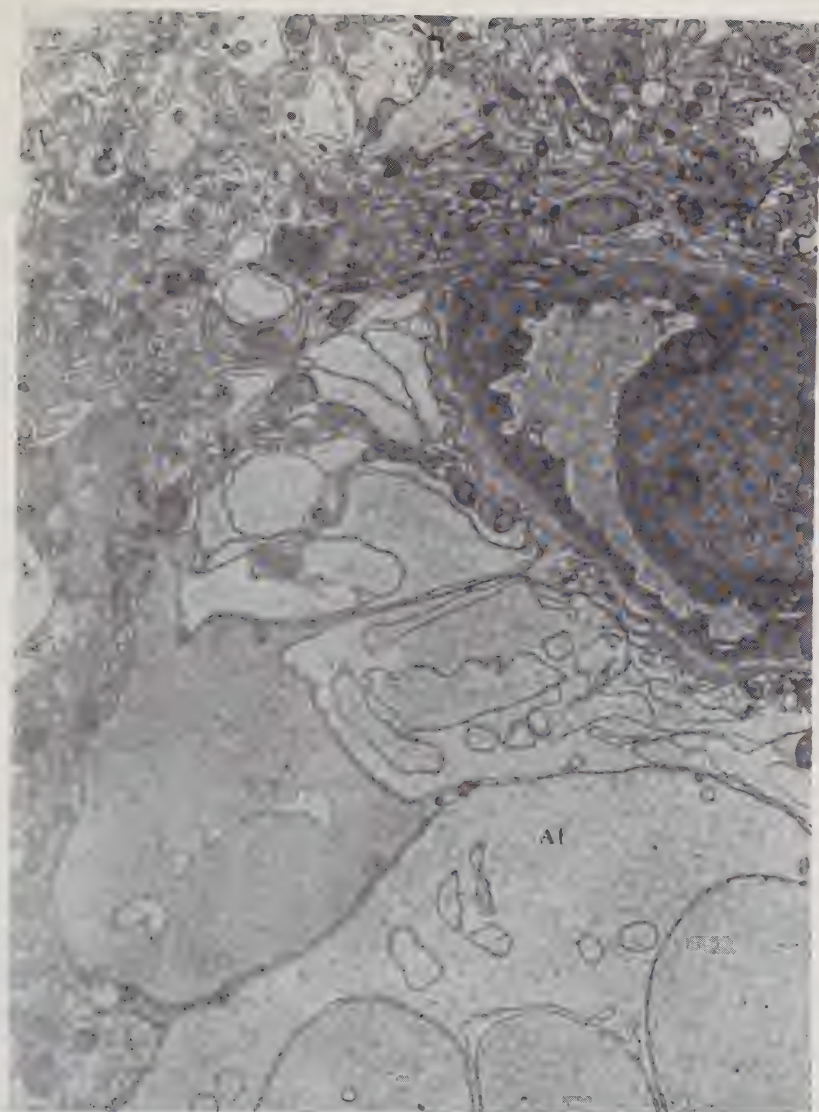


Abbildung 21

Hirnmark:

In partiell nekrotischen Bereichen, in denen das gliöse Interstitium geschädigt ist, finden sich neben intakten Achsenzylindern verschiedene Formen der Axondegeneration, Quellung der Achsenzylinder und Verklumpen der Axoplasmasubstanzen in Verbindung mit einer Markmantelseparierung in einem weiten extrazellulären Flüssigkeitssee (E).

Überlebenszeit 16 Stunden.

Vergrößerung 9 000 : 1

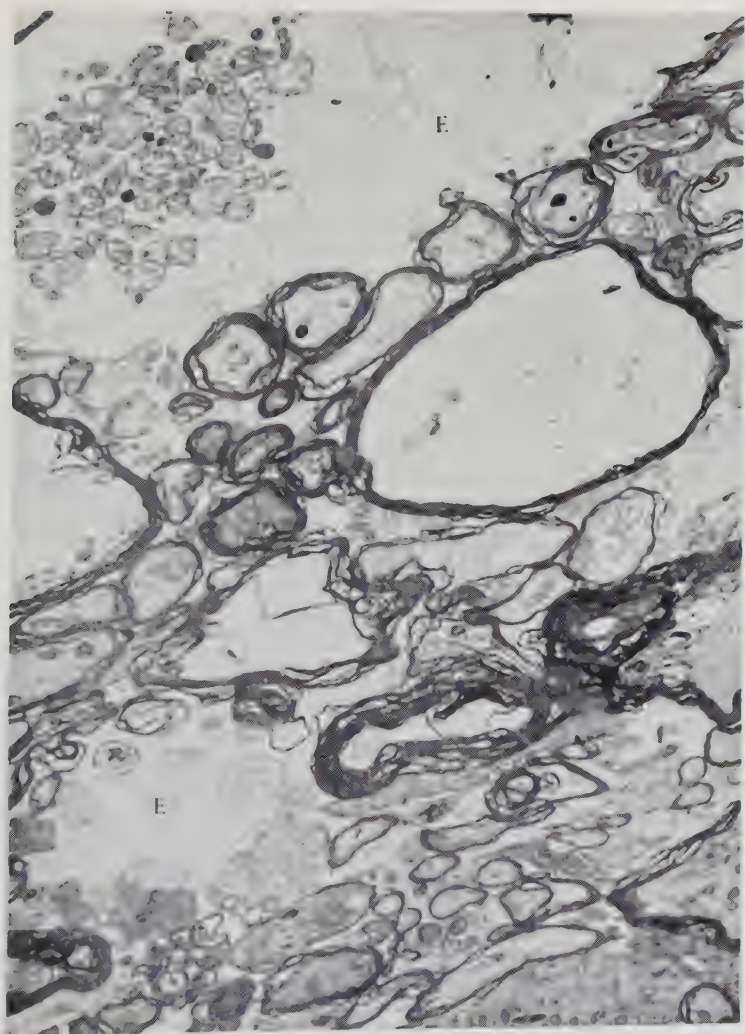


Abbildung 22

Hirnmark:

Selbst in peritraumatischen Bereichen ist der Gewebsverband noch deutlich aufgelockert. Die teils recht ausgedehnten interzellulären Räume enthalten ein dichtes, feinflockiges Präzipitat (E). Die Zellgrenzmembranen sind durchweg intakt. Neben weitgehend unveränderten markhaltigen Nervenfasern finden sich vereinzelt aufgetriebene Axone (Aq).

Überlebenszeit 16 Stunden.

Vergrößerung 9 000 : 1

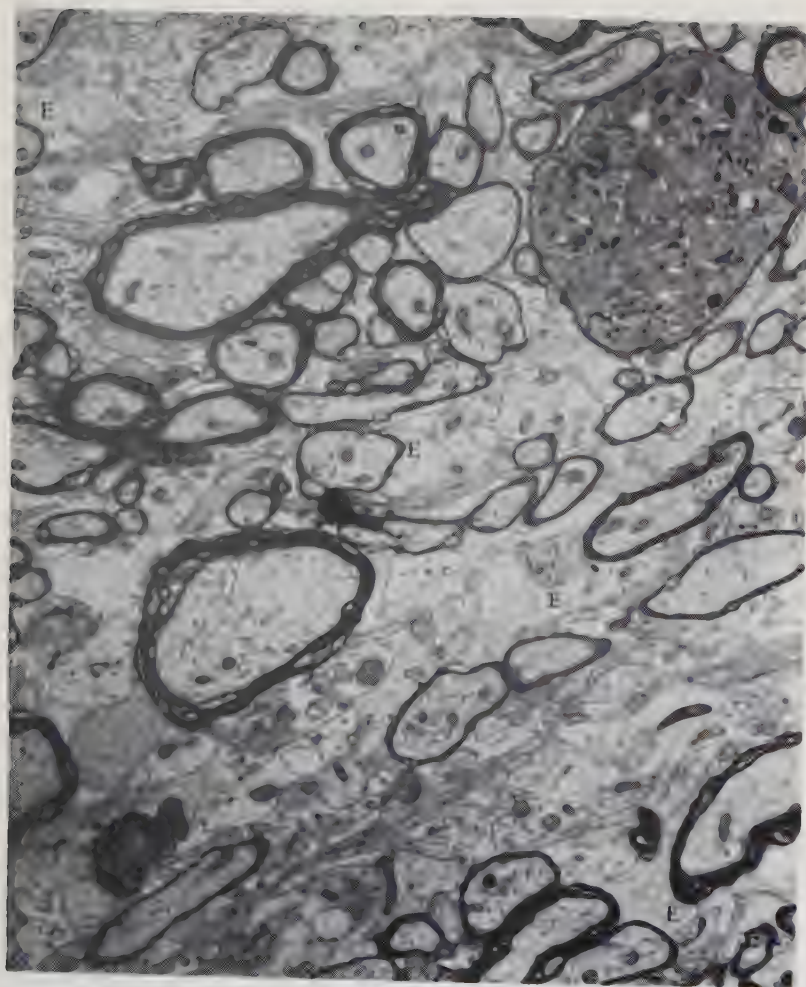


Abbildung 23

Hirnmark:

Deutlich geweiteter extrazellulärer Raum in der
peritraumatischen Zone (E).

Überlebenszeit 16 Stunden.

Vergrößerung 30 000 : 1

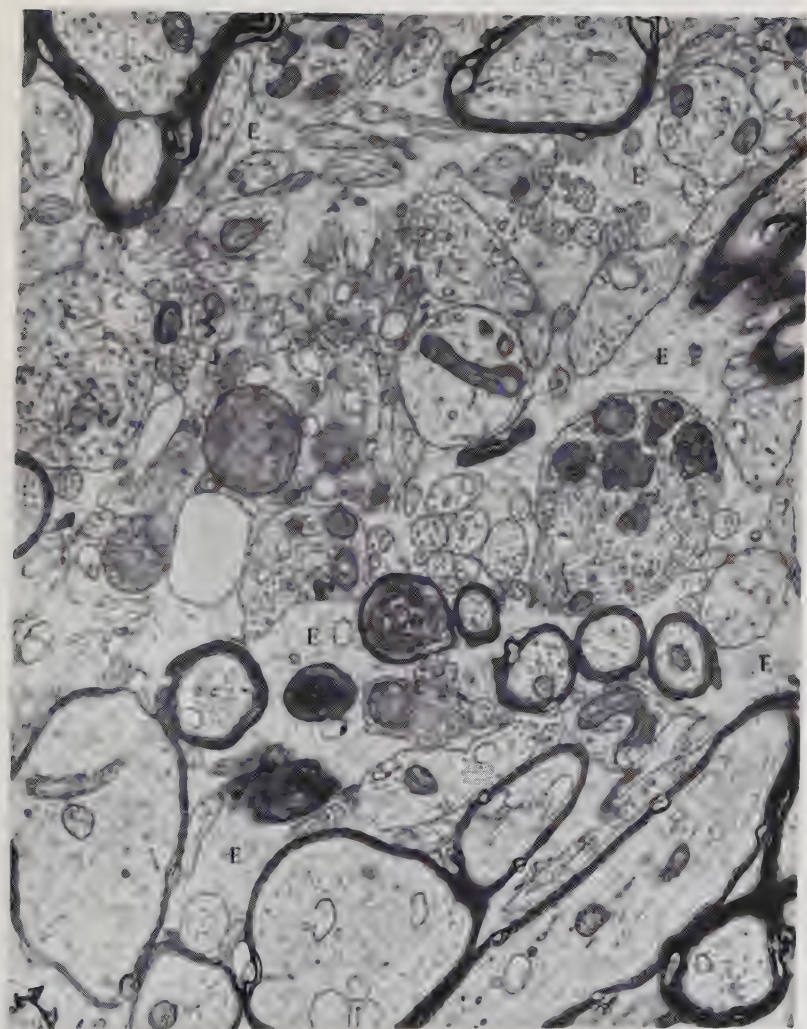


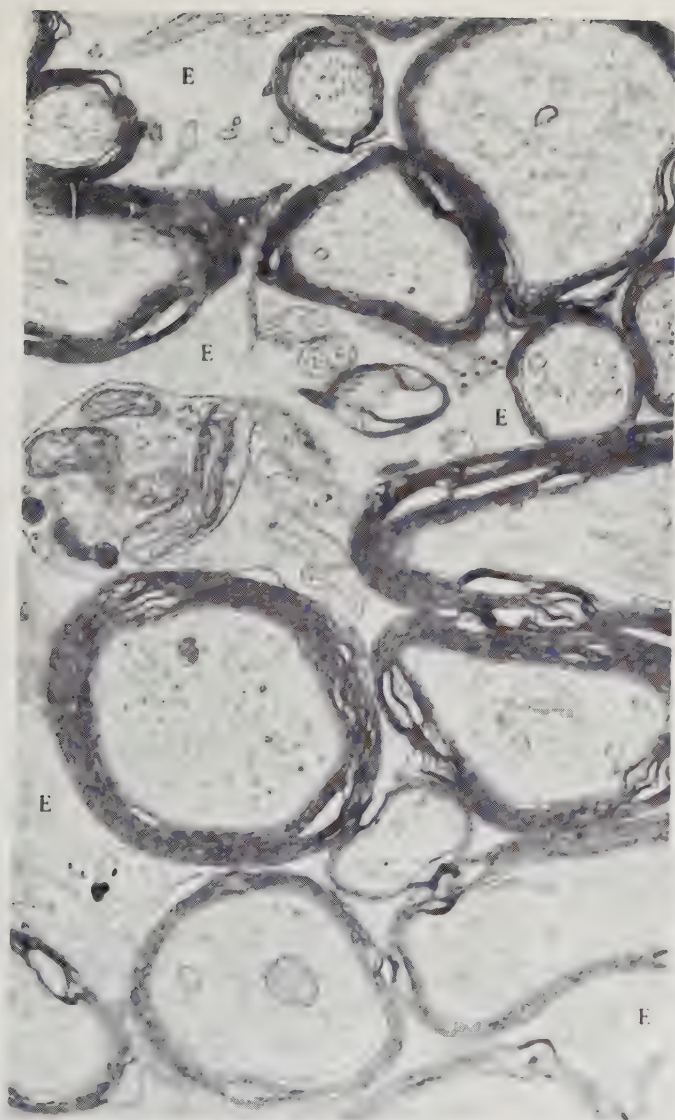
Abbildung 24

Hirnmark:

Peritraumatische Zone, deutlich geweiteter extrazellulärer Raum (E) bei weitgehend intakten Zellstrukturen.

Überlebenszeit 16 Stunden.

Vergrößerung 45 000 : 1



Lebenslauf

- Am 18. Mai 1942 wurde ich, Dieter Strehle, in Augsburg geboren. Meine Eltern, Dr. med. Caspar Strehle, seine Ehefrau Else, geborene Huber.
- 1948 - 1952 Besuch der Volksschule in Augsburg
- 1952 - 1961 staatliches Realgymnasium Augsburg mit Abschluß durch Erlangen des Reifezeugnisses
- 1961 Einschreibung für das Studium der Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br.
- 1962 naturwissenschaftliche Vorprüfung
- 1964 ärztliche Vorprüfung
Wechsel des Studienortes an die Ludwig-Maximilians-Universität in München
- 1967 Abschluß des Medizinstudiums durch die ärztliche Prüfung
- 1968 - 1969 Ausbildung als Medizinalassistent in Pathologie, Chirurgie, Innere Medizin, Gynäkologie am städt. Krankenhaus München-Harlaching; sowie in der chirurgischen Fachpraxis meines Vaters und in einer allgemeinen Landpraxis
- 1970 Approbation als Arzt
Beginn mit der Fachausbildung für Chirurgie am städt. Krankenhaus München-Harlaching.

1964

wurden die vorliegenden experimentellen Untersuchungen an der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max Planck Institut München, Abteilung Neurocytologie begonnen und ab

1968

am pathologischen Institut II der Justinus Liebig Universität zu Gießen vervollständigt, jeweils unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Dr. H. Hager.

Dieter Strehle, Assistenzarzt

